

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VIZAMYL 400 MBq/ml soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 400 MBq di flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) alla data e ora di calibrazione.

L'attività per flaconcino è compresa tra 400 MBq e 4000 MBq oppure tra 400 MBq e 6000 MBq alla data e ora di calibrazione.

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

### Eccipienti con effetto noto

Ogni ml di soluzione contiene 55,2 mg di etanolo e 4,1 mg di sodio.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida da incolore a giallo pallido.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Medicinale solo per uso diagnostico.

VIZAMYL è un radiofarmaco indicato per rilevare con la tomografia ad emissione di positroni (PET) le immagini della densità delle placche neuritiche di  $\beta$ -amiloide nel cervello di pazienti adulti con decadimento cognitivo che vengono valutati per la malattia di Alzheimer (AD) e altre cause di decadimento cognitivo. VIZAMYL 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 dell'interpretazione di una scansione positiva, vedere i paragrafi 4.4 e 5.1.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La scansione PET con flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) deve essere richiesta da medici con esperienza nella gestione delle patologie neurodegenerative.

Le immagini ottenute con VIZAMYL devono essere interpretate esclusivamente da valutatori che hanno effettuato un programma di formazione su come interpretare le immagini PET con flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ). Nei casi in cui con la scansione PET sia difficile localizzare la sostanza grigia e il confine sostanza bianca/grigia, si raccomanda di utilizzare un esame recente del paziente con Tomografia Computerizzata (TC) o di Risonanza Magnetica (RM), co-registrato con l'esame PET, allo scopo di ottenere immagini combinate PET-TC o PET-RM (vedere paragrafo 4.4 Interpretazione delle immagini ottenute con VIZAMYL).

## Posologia

### *Adulti*

L'attività raccomandata per un adulto è 185 MBq di flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) somministrati per via endovenosa (in bolo entro 40 secondi circa). Il volume dell'iniezione non deve essere inferiore a 1 ml e non deve superare 10 ml.

### Popolazioni speciali

Non sono stati effettuati studi estesi sull'intervallo di dosi e sull'aggiustamento di dose nelle popolazioni normali e speciali.

### *Anziani*

Non sono previsti aggiustamenti della dose in base all'età.

### *Insufficienza renale ed epatica*

VIZAMYL non è stato studiato nei pazienti con importante insufficienza renale o epatica. Si richiede un'attenta valutazione dell'attività da somministrare in quanto in questi pazienti è possibile che l'esposizione alle radiazioni risulti maggiore (vedere paragrafo 4.4). Le proprietà farmacocinetiche del flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) nei pazienti con insufficienza renale o epatica non sono state caratterizzate.

### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di VIZAMYL nella popolazione pediatrica.

## Modo di somministrazione

VIZAMYL è per uso endovenoso.

L'attività del flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) deve essere misurata con un calibratore di dose immediatamente prima dell'iniezione.

L'iniezione di VIZAMYL attraverso un catetere endovenoso corto (di circa 12,5 cm o meno) minimizza il potenziale di adsorbimento del principio attivo da parte del catetere.

VIZAMYL è per uso multidose. VIZAMYL non deve essere diluito.

La dose viene somministrata per iniezione endovenosa in bolo entro circa 40 secondi. Se si utilizza una linea endovenosa, l'iniezione deve essere seguita da un lavaggio endovenoso con 5-15 ml di soluzione sterile iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) al fine di assicurare la somministrazione completa della dose.

L'iniezione di flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) deve essere endovenosa al fine di evitare sia l'irradiazione dovuta a stravasamento locale che la rilevazione di immagini artefatte.

### *Acquisizione delle immagini*

Le immagini con VIZAMYL devono essere acquisite dopo 90 minuti dall'iniezione, utilizzando uno scanner PET in modalità 3-D con idonee correzioni dei dati. Il paziente deve essere in posizione supina in modo che il cervello (compreso il cervelletto) si trovi in un unico campo visivo. La testa del paziente deve essere inclinata in modo tale che il piano commessura anteriore-commessura posteriore (AC-PC) sia ad angolo retto rispetto all'asse del tunnel dello scanner PET, con la testa posizionata su un idoneo supporto. Per ridurre il movimento della testa possono essere impiegati un nastro o altri poggiatesta flessibili.

Si raccomanda la ricostruzione di retroproiezione filtrata o iterativa con uno spessore della sezione compreso tra 2 e 4 mm, dimensione della matrice assiale di 128 x 128 con dimensioni dei pixel di circa 2 mm. Se si applica un filtro di post-smoothing, si raccomanda una larghezza a metà altezza (FWHM) non superiore a 5 mm: il filtro FWHM deve essere selezionato per ottimizzare il rapporto

segnale/rumore, conservando al contempo la definizione dell'immagine ricostruita. La durata della scansione è generalmente di 20 minuti.

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Potenziale di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche, si deve interrompere immediatamente la somministrazione del medicinale ed avviare un trattamento endovenoso, se necessario. Per consentire l'intervento immediato in caso di emergenza, è necessario avere a disposizione i medicinali e le attrezzature necessari, come il tubo endotracheale ed il ventilatore.

#### Valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale

Per ciascun paziente l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata sulla base dei possibili benefici. L'attività somministrata deve essere comunque la più bassa possibile per ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

#### Insufficienza renale/epatica

È necessario valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio di tali pazienti in quanto è possibile che l'esposizione alle radiazioni risulti aumentata. Il flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) viene ampiamente escreto nel sistema epatobiliare ed i pazienti con insufficienza epatica possono essere soggetti ad una maggiore esposizione alle radiazioni. Vedere paragrafo 4.2.

#### Popolazione pediatrica

Per informazioni relative all'uso nella popolazione pediatrica, vedere paragrafi 4.2 o 5.1.

#### Interpretazione delle immagini ottenute con VIZAMYL

Le immagini ottenute con VIZAMYL devono essere interpretate esclusivamente da valutatori che hanno seguito uno specifico programma di formazione sulla lettura delle immagini PET con flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ). Una scansione negativa indica la presenza di poche placche o l'assenza di placche neuritiche di  $\beta$ -amiloide. Una scansione positiva indica una densità da moderata a elevata. Sono stati osservati errori di interpretazione dell'immagine nella valutazione della densità delle placche neuritiche di  $\beta$ -amiloide, inclusi i falsi negativi ed i falsi positivi.

Le immagini PET devono essere lette utilizzando una scala di colori Sokoloff, Rainbow o una scala simile. Il valutatore deve confrontare l'intensità del segnale della sostanza grigia corticale con il segnale di massima intensità della sostanza bianca. Le immagini devono essere visualizzate in maniera sistematica (Figura 1) iniziando dal livello del ponte (p) e scorrendo verso l'alto

- I lobi frontali e cingolato anteriore (**f, ca** vista assiale)
- Il cingolato posteriore e il precuneo (**pc**, vista sagittale)
- Aree temporo-parietali, inclusa l'Insula (**in**, vista assiale e **tp-in**, vista coronale)
- I lobi temporali laterali (**lt**, vista assiale)
- Regione striatale (**s**, vista assiale)

L'interpretazione delle immagini viene effettuata visivamente confrontando le attività della sostanza grigia della corteccia con quelle della sostanza bianca corticale adiacente.

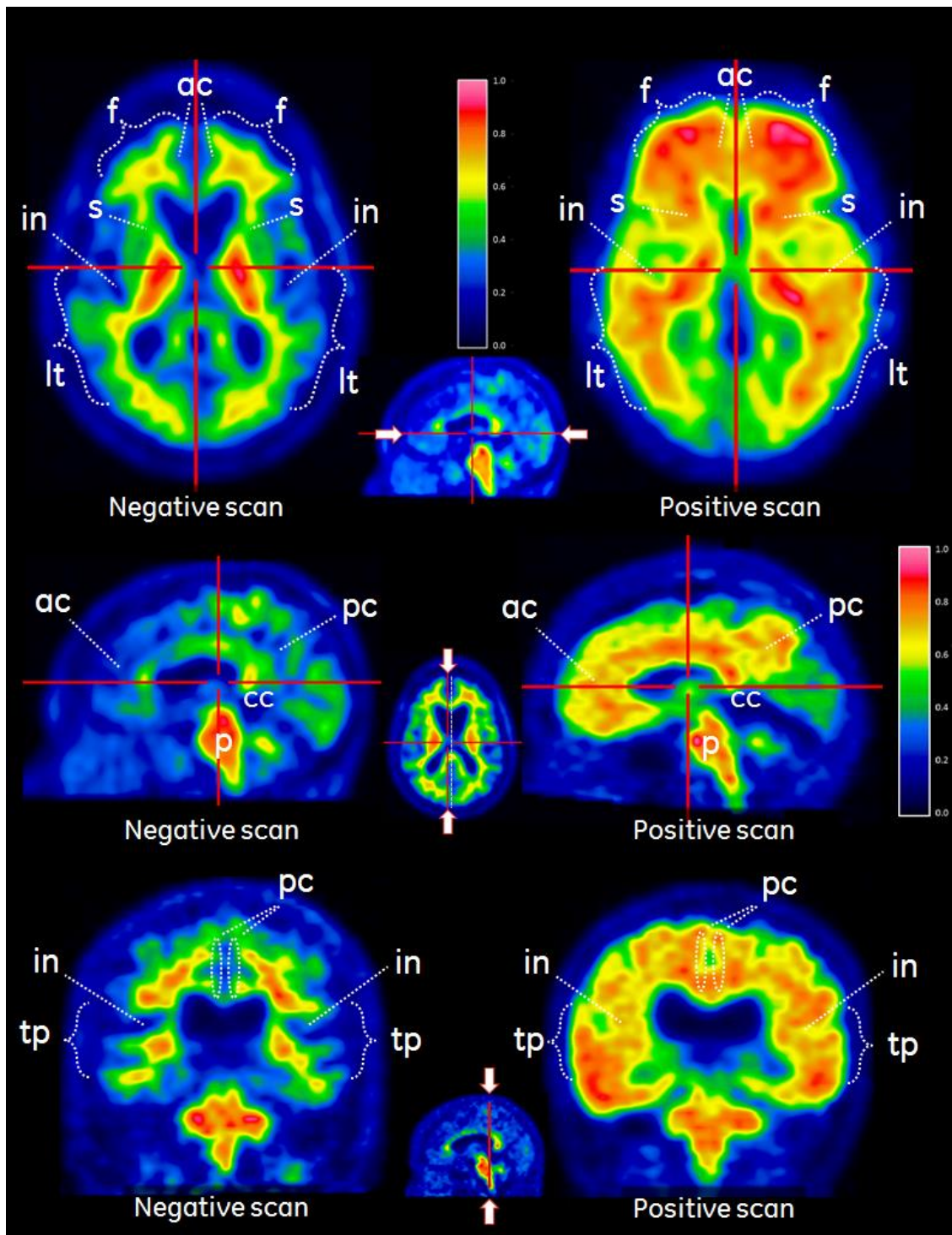
- Una regione è considerata negativa (normale) se il segnale del traccante nelle regioni corticali è basso (cioè intensità del segnale chiaramente inferiore rispetto alla sostanza bianca adiacente e di intensità simile alle regioni del cervelletto ricche di sostanza grigia). Il segnale non è completamente assente nelle immagini delle regioni della sostanza grigia, poiché il legame alla sostanza bianca nelle regioni adiacenti si estende nelle regioni di sostanza grigia a causa degli effetti sulla risoluzione del volume parziale della PET.

- Una regione è considerata positiva (anomala) se il segnale del tracciante nelle regioni corticali appare elevato (cioè circa della stessa intensità di segnale o di intensità maggiore rispetto alla sostanza bianca adiacente e maggiore delle regioni del cervelletto ricche di sostanza grigia).
- Se una di queste regioni è chiaramente positiva (anomala), l'immagine deve essere classificata come positiva (anomala). Altrimenti essa deve essere classificata come negativa (normale).

L'atrofia può essere presente in molte aree del cervello e può rendere più difficile l'interpretazione dell'immagine in quanto una perdita di sostanza grigia comporta una ridotta captazione del tracciante, rendendo così più difficoltoso il riconoscimento di una scansione positiva. Si raccomanda vivamente di confrontare le immagini di RM o TC, se disponibili, per agevolare l'interpretazione dell'immagine con VIZAMYL, soprattutto in caso di sospetta atrofia.

### **Figura 1**

Immagini PET eseguite con VIZAMYL. Esempi di scansione PET con flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) negativa (sinistra) e positiva (destra). Sono mostrate la vista assiale (prima riga), la vista sagittale (seconda riga) e la vista coronale (terza riga).



**Figura 1:** Immagini negative e positive (sinistra e destra rispettivamente) dopo scansione con flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) in Assiale (a), Sagittale (b) e Coronale (c). Le immagini negative mostrano un pattern di sostanza bianca solcale/girale. Il pattern solcale e girale non è distinguibile nelle immagini positive sulla destra. Si noti che l'intensità è più elevata ( $> 60\%$  del massimo) nelle regioni della sostanza grigia delle immagini positive rispetto alle immagini negative e che l'intensità tende a delineare un bordo convesso nettamente definito ai margini tissutali. Le immagini negative mostrano un'intensità che si assottiglia verso i margini del tessuto. Si notino anche le regioni mediali dove si vedono livelli più elevati di intensità nella materia grigia nelle immagini positive sulla destra. Legenda: Sostanza Grigia - **f** frontale and **ac** cingolata anteriore, **pc** cingolata posteriore e precuneus, **lt** temporo-laterale, **tp** temporo-parietale and **in** insula e **s** striato. Sostanza bianca - **p** ponte e **cc** corpo calloso.

La valutazione quantitativa dell'intensità di segnale radioattivo corticale, mediante l'utilizzo di un software validato e marcato CE può essere utilizzata per aiutare nella stima visiva della distribuzione del segnale radioattivo. Tale software fornisce il calcolo del carico di amiloide cerebrale ottenuto dividendo l'intensità media dell'immagine nelle regioni corticali associate alla deposizione di amiloide (aumentata in soggetti con AD) con l'intensità media dell'immagine in una regione di riferimento come il ponte. La misura è riferita allo Standard Uptake Value Ratio o SUVR. Le letture visive dicotomiche per scansioni di flutemetamolo (18F) sono state validate rispetto al confine tra densità di placche neuritiche sparse e moderate. È stato determinato un valore soglia SUVR da 0,59 a 0,61 ricavato dal software marcato CE, utilizzando il ponte come riferimento per fornire una concordanza molto elevata con le letture visive (vedere la sezione 5.1) e per essere utilizzato in aggiunta alla lettura visiva.

Gli utenti devono essere addestrati all'utilizzo del software marcato CE dal produttore e devono aver completato la formazione destinata al lettore per l'interpretazione visiva delle immagini VizamyL.

In caso di discordanza della lettura visiva rispetto al risultato di quantificazione, le seguenti fasi devono essere attentamente considerate per giungere a una valutazione finale.

I lettori dovrebbero interpretare visivamente la scansione e quindi eseguire l'analisi di quantificazione secondo le istruzioni del produttore, includendo i controlli di qualità per il processo di quantificazione. I risultati della quantificazione dovrebbero essere confrontati con l'interpretazione visiva, prestando attenzione agli intervalli previsti per una scansione negativa o positiva. Se i valori di quantificazione non sono coerenti con l'interpretazione visiva, il revisore dovrebbe:

1. Controllare il posizionamento delle regioni di interesse (ROI) sull'immagine cerebrale. Le regioni dovrebbero essere posizionate sulle regioni di sostanza grigia del cervello in modo tale che le ROI non includano CSF o aree significative di sostanza bianca.
2. Esaminare il posizionamento delle ROI per assicurarsi che siano ben corrispondenti alla regione. In secondo luogo, esaminare l'aspetto della regione di riferimento per la ricerca di eventuali anomalie strutturali o aree di ridotta perfusione.
3. Specifiche di risultati visivi e quantitativi opposti
  - i) Nel caso di una lettura visiva positiva per amiloide e di un risultato quantitativo negativo o borderline dell'amiloide, il confronto dovrebbe essere effettuato tra le regioni che mostrano positività alla lettura visiva e la stessa area campionata da una ROI. Nel caso in cui l'assorbimento del tracciante sia altamente focalizzato, è possibile che la ROI stia campionando un'area più ampia e che la media delle ROI fornisca un risultato negativo. Inoltre, una lettura visiva può essere condotta in modo tale da evitare regioni atrofiche, mentre la quantificazione può includere queste aree.
  - ii) Nel caso di una lettura visiva negativa per amiloide e di un risultato quantitativo positivo, la regione di riferimento dovrebbe essere ispezionata e laddove siano evidenti dubbi sull'accuratezza del posizionamento ROI o sul ridotto assorbimento, dovrebbe essere utilizzata una regione di riferimento alternativa (il software può consentire un numero di diverse regioni di riferimento). Inoltre, il posizionamento delle ROI corticali dovrebbe essere verificato per determinare se la sostanza bianca è stata campionata, il che può aumentare i valori della quantificazione.
4. L'interpretazione finale dell'immagine PET dovrebbe essere fatta sulla base della lettura visiva condotta secondo quanto evidenziato nei passaggi da 1 a 3.

#### Limitazioni di utilizzo

Una scansione positiva non è sufficiente per stabilire una diagnosi di malattia di Alzheimer o di altra patologia cognitiva in quanto il deposito di placche neuritiche nella sostanza grigia può essere presente sia in pazienti anziani asintomatici che in pazienti affetti da demenze neurodegenerative (malattia di Alzheimer, ma anche demenza da corpi di Lewy e demenza nella malattia di Parkinson).

Per le limitazioni di utilizzo nei pazienti con deterioramento cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI), vedere paragrafo 5.1.

L'efficacia del flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) nel prevedere lo sviluppo della malattia di Alzheimer o nel monitorare la risposta alla terapia non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1).

Alcune scansioni possono essere di difficile interpretazione a causa del rumore di fondo dell'immagine, dell'atrofia con assottigliamento corticale o dell'immagine sfuocata, che potrebbero portare a errori di interpretazione. Nei casi in cui è difficile individuare con le scansioni PET la sede della sostanza grigia e il margine sostanza bianca/grigia, e qualora sia disponibile una recente immagine co-registrata di TC o RT, chi effettua l'interpretazione deve confrontare l'immagine combinata PET-TC o PET-RM, per chiarire la correlazione tra il reperto della PET e l'anatomia della sostanza grigia.

#### Dopo l'esame

Il contatto ravvicinato con bambini e donne in gravidanza deve essere limitato nelle 24 ore successive all'iniezione.

#### Avvertenze specifiche

Questo medicinale contiene (7 vol %) di etanolo (alcol), ossia fino a 552 mg (circa 0,7 ml) per dose. Questa quantità può risultare dannosa per i soggetti che soffrono di alcolismo. Ciò deve essere tenuto in considerazione nelle donne in gravidanza o che stanno allattando e nelle popolazioni ad alto rischio, quali i pazienti con malattia epatica o con epilessia.

Questo medicinale contiene fino a 41 mg (1,8 mmol) di sodio per dose, equivalente al 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Per le precauzioni relative al rischio ambientale vedere il paragrafo 6.6.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi clinici di interazione farmacodinamica farmaco-farmaco nei pazienti per valutare l'entità di una eventuale interazione della terapia farmacologica concomitante con l'acquisizione delle immagini con VIZAMYL.

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

Studi di legame *in vitro* non hanno evidenziato alcuna interferenza sul legame di flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) alle placche di  $\beta$ -amiloide in presenza di altri medicinali normalmente utilizzati nei pazienti con Alzheimer.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile

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 (se disponibili).

#### Gravidanza

Non sono stati condotti studi nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva di flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) negli animali (vedere paragrafo 5.3).



Le metodiche che utilizzano radionuclidi in donne in stato di gravidanza comportano l'esposizione alle radiazioni anche per il feto. Pertanto, durante la gravidanza devono essere eseguiti soltanto gli esami ritenuti essenziali, e quando il probabile beneficio supera di gran lunga il rischio per la madre e per il feto.

#### Allattamento

Non è noto se il flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) sia escreto nel latte materno durante l'allattamento. Prima di somministrare un radiofarmaco ad una madre che sta allattando con latte materno si deve valutare la possibilità di ritardare la somministrazione del radionuclide fino a quando la madre abbia terminato l'allattamento e considerare se sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo presente la secrezione 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.

Il contatto ravvicinato con bambini deve essere limitato nelle 24 ore successive all'iniezione.

#### Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

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

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

Tuttavia VIZAMYL può causare transitori capogiri e vertigini. Di conseguenza, dopo la somministrazione di VIZAMYL i pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari complessi, nè eseguire altre attività potenzialmente pericolose fino a che questi effetti non siano completamente cessati.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sintesi del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza globale di VIZAMYL si basa sui dati relativi alla somministrazione a 831 soggetti.

#### Elenco delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), rara (da  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), molto rara ( $< 1/10,000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse sono elencate nella seguente Tabella 1:

**Tabella 1 Elenco delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Patologie del sistema immunitario		Reazione anafilattica
Disturbi psichiatrici		Ansia
Disturbi del sistema nervoso		Vertigini Cefalea Ipoestesia Ipotonia Disgeusia Tremore
Patologie dell'occhio		Gonfiore oculare
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini
Patologie cardiache		Palpitazioni
Patologie vascolari	Vampate di calore	Pallore

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea Iperventilazione Irritazione della gola
Patologie gastrointestinali		Nausea Vomito Dispepsia Fastidio addominale Fastidio del cavo orale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Ipoestesia facciale Prurito Eruzione cutanea Tensione cutanea Gonfiore del viso
Patologie del tessuto muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena Tensione muscolare Dolore muscolo-scheletrico
Patologie all'apparato riproduttivo e alla mammella		Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Fastidio al torace Sensazione di calore Astenia Affaticamento Sensazione di anormalità Sensazione di freddo Dolore nella sede di infusione Edema Febbre
Esami diagnostici	Aumento della pressione	Diminuzione del livello di glucosio nel sangue Aumento della lattatodeidrogenasi nel sangue Aumento della conta dei neutrofili Aumento della frequenza respiratoria

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione di cancro e al potenziale sviluppo di difetti ereditari. La dose efficace è di circa 5,9 mSv quando viene somministrata l'attività massima raccomandata di 185 MBq di flutemetamolo (<sup>18</sup>F). Si prevede che queste reazioni avverse si verifichino con una bassa probabilità.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le seguenti reazioni avverse possono verificarsi come sintomi o segni di una reazione di ipersensibilità a VIZAMYL o a qualsiasi dei suoi eccipienti (vedere paragrafo 6.1): gonfiore oculare/facciale, pallore, dispnea, irritazione della gola, vomito, eruzione cutanea, prurito, tensione cutanea, oppressione al torace (vedere anche paragrafo 4.4).

#### 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 nel sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

A causa della ridotta quantità di flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) in ciascuna dose, è improbabile che il sovradosaggio comporti effetti farmacologici. In caso di sovradosaggio di radiazioni, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta, dove possibile, incrementando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo inducendo un aumento della diuresi e della defecazione. Può essere utile stimare la dose efficace somministrata.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaco diagnostico, sistema nervoso centrale, codice ATC: V09AX04

#### Meccanismo d'azione

Il flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) si lega alle placche neuritiche  $\beta$ -amiloidi del cervello.

*In vitro*, il flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) si lega alle placche neuritiche  $\beta$ -amiloidi nel cervello, con legami trascurabili agli ammassi neurofibrillari. I dati suggeriscono che il flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) è in grado di legarsi ai depositi  $\beta$ -amiloidi dei nuclei centrali e diffusi e alle placche neuritiche. Non vi sono evidenze di legami del flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) con le forme solubili di Abeta.

*In vivo*, è stata valutata la correlazione quantitativa fra la captazione di flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) nella sostanza grigia corticale di pazienti terminali e il peso totale di  $\beta$ -amiloide in reperti autoptici utilizzando anticorpi 4G8 anti-amiloide con affinità per la sostanza  $\beta$ -amiloide presente sia nelle placche neuritiche che in quelle diffuse. *In vivo* il flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) è in grado di rilevare placche diffuse di  $\beta$ -amiloide quando quest'ultime sono frequenti. Il legame *in vivo* del flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) ad altre strutture  $\beta$ -amiloidi o altre strutture o recettori presenti nel cervello non è ancora noto.

#### Effetti farmacodinamici

A bassi livelli di concentrazione presenti in VIZAMYL, il flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) non presenta un'attività farmacodinamica rilevabile.

La captazione e la distribuzione a livello cerebrale di flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) non sono stati oggetto di valutazione in specifici studi di farmacodinamica. In due studi simili di biodistribuzione e in uno studio clinico di fase II, i valori quantitativi medi di captazione nelle immagini PET risultavano diversi tra i soggetti pAD e HV nella maggior parte delle aree cerebrali esaminate.

#### Efficacia clinica

Uno studio pivotal condotto su 68 pazienti terminali è stato condotto allo scopo di stabilire l'efficacia diagnostica di flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) nel rilevare la densità delle placche neuritiche corticali. I risultati della PET sono stati confrontati all'autopsia con la densità delle placche neuritiche misurata nelle sezioni di 8 regioni cerebrali predefinite. Le regioni sottoposte a istopatologia comprendevano, ma non erano limitate alle regioni CERAD. Lo stato cognitivo dei pazienti non è stato determinato. Nei 68 pazienti le letture in cieco delle scansioni PET dei pazienti effettuate da 5 valutatori in cieco hanno mostrato in maggioranza una sensibilità dell'86% (95% CI: da 72% a 95%) ed una specificità del 92% (95% CI: da 74% a 99%).

La sensibilità e la specificità del flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) nella stima dei depositi di  $\beta$ -amiloide è stata ulteriormente investigata in uno studio aggiuntivo in cui 5 diversi valutatori, dopo aver portato a termine un programma formativo elettronico, hanno interpretato in cieco le immagini PET degli stessi 68 pazienti seguiti fino all'autopsia nello studio pivotal. Sono stati utilizzati i dati di istopatologia derivati dallo studio pivotal. Nella maggioranza la sensibilità e la specificità sono state del 93% (95% CI: da 81% a 99%) e dell'84% (95% CI: 64% to 96%), rispettivamente.

In uno studio di ri-lettura che incrementava la popolazione dello studio pivotal includendo altri 38 reperti autoptici di pazienti (106 pazienti in totale), la sensibilità e la specificità nella rilevazione di placche neuritiche  $\beta$ -amiloidi di densità moderata-frequente nell'analisi primaria sono state rispettivamente del 91% (95% CI: da 82% a 96%) e del 90% (95% CI: da 74% a 98%), sulla base delle interpretazioni di maggioranza delle immagini (i.e., interpretazione dell'immagine ottenuta da almeno 3 dei 5 valutatori che avevano effettuato un programma formativo elettronico). Da una analisi secondaria in cui si sono utilizzati standards di riferimento nella regione di massimo interessamento delle placche neuritiche nelle tre regioni raccomandate originariamente dal CERAD, la sensibilità è stata del 92% (95% CI: da 83% a 97%), e la specificità dell'88% (95% CI: da 71.0% a 97%).

In uno studio longitudinale, 232 pazienti a cui era stato clinicamente diagnosticato un lieve deterioramento amnesico cognitivo (aMCI), sono stati sottoposti al basale a imaging PET con flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) e sono stati clinicamente seguiti per 36 mesi, allo scopo di valutare la relazione fra le immagini ottenute con flutemetamol ( $^{18}\text{F}$ ) e i cambiamenti dello stato diagnostico. 98 (42%) dei 232 pazienti mostravano immagini anormali (positive) ottenute con flutemetamol ( $^{18}\text{F}$ ). A 224 pazienti rispetto ai 232 arruolati, è stata effettuata almeno una rivalutazione post-scansione da parte del comitato indipendente e questi pazienti sono stati inclusi nell'analisi. Al follow-up dei 36 mesi, 81 (35%) pazienti sono stati clinicamente diagnosticati come AD. Dopo 36 mesi, 52 (54%) dei 97 pazienti con aMCI che avevano mostrato una scansione PET positiva e almeno una valutazione da parte del comitato, sono stati clinicamente classificati come AD in confronto ai 29 (23%) dei 127 pazienti che avevano mostrato una scansione negativa e almeno una valutazione da parte del comitato. A 36 mesi la sensibilità delle scansioni con flutemetamol ( $^{18}\text{F}$ ) nel predire la conversione da aMCI a AD in 81 pazienti ri-classificati è stata del 64% (95% CI: da 54 a 75 %). La specificità in 143 pazienti non ri-classificati è stata del 69% (95% CI: da 60% a 76 %). Sulla base della maggioranza delle letture, i rapporti di probabilità positivi e negativi sono stati rispettivamente del 2.04 e dello 0.52. Il disegno dello studio non permette la stima del rischio di progressione da MCI ad AD clinica.

#### Studi clinici dimostranti l'uso aggiuntivo di informazioni quantitative per l'interpretazione delle immagini

L'affidabilità dell'utilizzo di informazioni quantitative in aggiunta all'ispezione visiva è stata analizzata in due studi clinici in cui è stata confrontata la concordanza tra i due metodi di interpretazione dell'immagine. In entrambi gli studi (totale  $n = 379$ ) è stato utilizzato un software di quantificazione per l'amiloide marcato CE e la percentuale di concordanza tra le letture visive e la quantificazione era compresa tra il 98,8% e il 99%. Nel primo studio, le soglie per la quantificazione dell'amiloide sono state calcolate rispetto alla conferma post mortem dello stato dell'amiloide cerebrale come standard di verità (da una coorte clinica autoptica pivotal  $n = 68$ ) e una coorte sana di  $n = 105$  volontari utilizzati per definire l'intervallo di riferimento per le normali misure quantitative. Le soglie derivate sono state utilizzate per classificare una coorte test di 172 scansioni (33 probabili AD, 80 MCI amnestici e 59 volontari sani) come negativi o positivi e confrontati con la classificazione mediante lettura visiva. La corrispondenza era del 98,8% (170/172 scansioni).

Nel secondo studio, per valutare l'impatto della PET amiloide con flutemetamol ( $^{18}\text{F}$ ) sulla diagnosi e sulla gestione del trattamento in una coorte di pazienti di un centro per il decadimento cognitivo di terzo livello, le immagini di 207 pazienti sono state interpretate mediante ispezione visiva o software marcato CE con una corrispondenza tra i due metodi del 99 % (Scansioni 205/207).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vizamyl in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica, in quanto la malattia o la condizione a cui il medicinale specifico è destinato si verifica unicamente negli adulti (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Distribuzione

Il flutemetamol ( $^{18}\text{F}$ ) viene distribuito nell'organismo entro alcuni minuti dall'iniezione. Dopo 20 minuti circa il 20% della sostanza attiva flutemetamol ( $^{18}\text{F}$ ) rimane in circolo, e tale percentuale si abbassa al 10% dopo 180 minuti.

### Captazione da parte degli organi

La massima captazione di flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) a livello cerebrale è di circa il 7% della dose iniettata e si verifica entro due minuti dalla somministrazione. Segue una rapida clearance a livello cerebrale nei primi 90 minuti (il tempo raccomandato per iniziare la scansione), seguita da una clearance più graduale. I cinque organi/tessuti con il maggiore accumulo di attività sono le pareti dell'intestino tenue, il fegato, la parete vescicale, la parete dell'intestino crasso prossimale e la parete della cistifellea.

I soggetti sani (controlli) mostrano livelli bassi di accumulo di flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) nella corteccia cerebrale. Il maggiore livello di captazione è nel ponte di Varolio e nelle altre regioni di sostanza bianca. Nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer le regioni corticali e striatali mostrano una captazione notevolmente maggiore rispetto alle regioni corticali dei soggetti sani. Nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer, come nei soggetti sani, si osserva un'elevata captazione nel ponte di Varolio e nelle altre aree di sostanza bianca.

Le basi biofisiche dell'accumulo di flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) nella sostanza bianca del cervello umano vivente non sono ancora state definitivamente elucidate. E' stato ipotizzato che la solubilità del radiofarmaco nel contenuto lipidico del tessuto cerebrale possa contribuire all'accumulo nella sostanza bianca.

### Eliminazione ed emivita

Il flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) viene rapidamente eliminato dalla circolazione (attraverso il tratto intestinale e il tratto urinario). Dopo 20 minuti, il 75% della radioattività nel plasma è presente sotto forma di metaboliti polari. Dopo 180 minuti, il 90% della radioattività è presente nel plasma sotto forma di metaboliti polari. L'eliminazione del flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) avviene per circa il 37% per via renale e per il 52% per via epato-biliare. L'emivita di eliminazione apparente è di 4,5 ore, mentre l'emivita radioattiva del flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) è di 110 minuti.

### Insufficienza renale/epatica

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici ottenuti da studi convenzionali di sicurezza farmacologica e di tossicità a dosi ripetute, non rivelano rischi particolari per l'uomo.

Il flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ) ha mostrato risultati positivi nei test *in vitro* di genotossicità in cellule batteriche e di mammiferi. Risultati negativi si sono invece ottenuti in tre diversi studi *in vivo* con dosi sufficientemente elevate. Di conseguenza, un potenziale mutagenico di rilevanza clinica è considerato altamente improbabile.

Non sono stati eseguiti studi di tossicità della riproduzione o di carcinogenesi con flutemetamolo ( $^{18}\text{F}$ ).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cloruro di sodio  
Etanolo anidro  
Polisorbato 80  
Sodio fosfato monobasico diidrato  
Fosfato disodico anidro dodecaidrato  
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**

8 ore dalla data e ora di calibrazione.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo prodotto medicinale non richiede condizioni speciali di conservazione.

La conservazione di radiofarmaci deve avvenire in conformità alle normative nazionali in materia di prodotti radioattivi.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

VIZAMYL viene fornito in flaconcini di vetro di tipo I da 10 ml e 15 ml con tappi in gomma alobutilica e sigilli in alluminio.

A seguito delle differenze nel processo di produzione, è possibile che alcuni flaconcini siano distribuiti con tappi in gomma perforati.

#### Confezioni

Un flaconcino multidose da 10 ml contiene da 1 a 10 ml di soluzione, che corrisponde a 400-4000 MBq alla data e ora di calibrazione.

Un flaconcino multidose da 15 ml contiene da 1 a 15 ml di soluzione, che corrisponde a 400-6000 MBq alla data e ora di calibrazione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il prelievo del prodotto dal flaconcino deve essere eseguito 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 con idonea schermatura di protezione e ago sterile monouso oppure utilizzando un sistema automatico di somministrazione autorizzato. Questo medicinale non deve essere utilizzato se l'integrità del flaconcino risulta compromessa.

#### Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, utilizzati e somministrati esclusivamente da personale autorizzato all'interno di strutture cliniche appositamente designate. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti locali.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo tale da soddisfare sia i requisiti di radioprotezione che di qualità farmaceutica. Devono essere adottate opportune precauzioni di asepsi.

VIZAMYL è un prodotto medicinale radioattivo che emette positroni che si combinano (annichilazione) con gli elettroni per produrre raggi gamma. VIZAMYL deve essere manipolato osservando le misure di sicurezza per minimizzare l'esposizione alle radiazioni del personale medico e dei pazienti. VIZAMYL deve essere utilizzato da medici (o sotto la loro supervisione) qualificati tramite una formazione specifica e con esperienza nell'utilizzo e nella manipolazione sicura di radionuclidi. Inoltre, tale esperienza e formazione devono essere approvate dall'apposito ente governativo autorizzato a rilasciare le licenze per l'uso dei radiofarmaci.

Per minimizzare la dose di radiazioni alla vescica, è raccomandata un'intensa idratazione prima e dopo la somministrazione di VIZAMYL al fine di favorire una frequente minzione. Il paziente deve essere

esortato ad urinare prima e dopo l'esecuzione dell'esame con VIZAMYL, e frequentemente nelle 24 ore successive.

Se in qualsiasi momento della preparazione del prodotto l'integrità del flaconcino risultasse compromessa, il prodotto non deve essere utilizzato.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo tale da minimizzare il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione degli operatori. È obbligatorio l'uso di una schermatura adeguata.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per le altre persone dovuti alle radiazioni esterne o alla contaminazione causata da versamenti di urina, vomito, ecc. Devono pertanto essere adottate le dovute misure di protezione dalle radiazioni in conformità alla normativa locale vigente.

#### Smaltimento

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

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GE Healthcare AS  
Nycoveien 1  
NO-0485 Oslo  
Norvegia

### **8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/941/001  
EU/1/14/941/002

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2014  
Data del rinnovo più recente: 25 luglio 2019

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2020

### **11. DOSIMETRIA**

La seguente Tabella 2 mostra la dosimetria calcolata utilizzando il software OLINDA/EXM (**Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling**). Le dosi stimate di radiazioni assorbite negli adulti a seguito di iniezione endovenosa di VIZAMYL sono indicate nella tabella 2. I valori sono stati calcolati considerando lo svuotamento della vescica ad intervalli di 3.5 ore e i dati di biodistribuzione nell'uomo utilizzando il software OLINDA/EXM.

**Tabella 2 Dosi stimate di radiazioni assorbite in seguito all'iniezione endovenosa di VIZAMYL (adulti)**

<b>Organo/Tessuto</b>	<b>Dose assorbita per attività somministrata [mGy/MBq]</b>
Ghiandole surrenali	0.013
Cervello	0.011

Mammelle	0.005
Cistifellea	0.287
Cuore	0.014
Reni	0.031
Fegato	0.057
Parete dell'intestino crasso inferiore	0.042
Polmoni	0.016
Muscoli	0.009
Cellule osteogeniche	0.011
Ovaie	0.025
Pancreas	0.015
Midollo rosso	0.013
Cute	0.005
Intestino tenue	0.102
Milza	0.015
Stomaco	0.012
Testicoli	0.008
Timo	0.006
Tiroide	0.006
Intestino crasso superiore	0.117
Vescica	0.145
Utero	0.025
Organi rimanenti	0.012
<b>Dose efficace (mSv/MBq)</b>	<b>0.032</b>

La dose efficace nell'adulto, risultante dalla somministrazione dell'attività massima raccomandata di 185 MBq per un adulto di 70 kg è di circa 5,9 mSv. Per un'attività somministrata di 185 MBq la tipica dose di radiazioni all'organo bersaglio (cervello) è 2,0 mGy. Se si esegue contemporaneamente una scansione TC come parte della procedura PET, l'esposizione alle radiazioni ionizzanti aumenta di una quantità che dipende dalle impostazioni utilizzate nell'acquisizione della TC.

Per un'attività somministrata di 185 MBq, le dosi tipiche di radiazioni agli organi critici, cistifellea, parete della vescica, parete dell'intestino crasso superiore, parete dell'intestino crasso inferiore, intestino tenue e fegato sono rispettivamente di 53,1 mGy, 26,8 mGy, 21,6 mGy, 7,8 mGy, 18,9 mGy e 10,5 mGy.

## 12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI

### Metodo di preparazione

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

Vedere paragrafo 6.6 per le precauzioni particolari per la manipolazione.

Il flutemetamolo (<sup>18</sup>F) non deve essere diluito.

### Controllo di qualità

Prima dell'uso la soluzione deve essere controllata visivamente. Si devono utilizzare solamente le soluzioni limpide e prive di particelle visibili.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente (vedere paragrafo 6.6).

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