

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos no incluyen toda la información necesaria para utilizar AMYVID de forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción para AMYVID.

AMYVID (inyección de florbetapir F 18) para administración intravenosa

Aprobación Inicial en los EE. UU.: 2012

INDICACIONES Y USO

Amyvid es un agente radiactivo de diagnóstico para la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) del cerebro para calcular la densidad de placa neurítica de β -amiloide en pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados para determinar la enfermedad de Alzheimer (AD) y otras causas de deterioro cognitivo. Una exploración de Amyvid negativa indica ausencia o densidad escasa de placas neuríticas y es discordante con un diagnóstico neuropatológico de AD en el momento de la adquisición de la imagen; un resultado de exploración negativo reduce la probabilidad de que el deterioro cognitivo de un paciente se deba a la AD. Una exploración de Amyvid positiva indica placas neuríticas amiloides de moderadas a frecuentes; el examen neuropatológico ha demostrado que esta cantidad de placa neurítica amiloide está presente en pacientes con AD, pero también puede estar presente en pacientes con otros tipos de afecciones neurológicas, así como en adultos mayores con capacidad cognitiva normal. Amyvid es un complemento de otras evaluaciones diagnósticas (1).

Limitaciones de Uso

- Una exploración de Amyvid positiva no establece un diagnóstico de AD u otro trastorno cognitivo (1).
- No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Amyvid en:
 - la predicción del desarrollo de demencia u otra afección neurológica;
 - el control de las respuestas a los tratamientos (1).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Utilice las medidas apropiadas de manejo de seguridad contra la radiación (2.1).

- Administre 370 MBq (10 mCi) como un único bolo intravenoso en un volumen total de 10 mL o menos (2.2).
- Obtenga imágenes de PET de 10 minutos comenzando aproximadamente entre 30 y 50 minutos después de la inyección intravenosa (2.3).
- Interpretación de las imágenes: Consulte la información completa de prescripción (2.4).
- La dosis de radiación absorbida por la administración de una dosis de 370 MBq (10 mCi) de Amyvid es de 7 mSv en un adulto (2.5).

CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Vial multidosis de 50 mL o 100 mL que contiene una solución inyectable transparente e incolora a una concentración de florbetapir F 18 de 500-1900 MBq/mL (13.5-51 mCi/mL) al final de la síntesis (E0S) (3).

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se han observado errores de interpretación de las imágenes (especialmente falsos negativos) (5.1).
- Riesgo de radiación: Amyvid, al igual que todos los radiofármacos, contribuye a la exposición acumulativa a la radiación a largo plazo del paciente. Garantice un manejo seguro para proteger a los pacientes y a los profesionales de la salud de la exposición no intencional a la radiación (2.1, 5.2).

REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa informada con mayor frecuencia fue dolor de cabeza, que ocurrió en el 2 % de los pacientes, seguido de dolor musculoesquelético, aumento de la presión arterial, fatiga, náuseas y reacción en el lugar de la inyección, todos ocurridos en <1 % de los pacientes (6).

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Eli Lilly and Company al número telefónico 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) o con la FDA al número telefónico 1-800-FDA-1088, o visite el sitio web www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: Una mujer en período de lactancia puede extraer y desechar la leche materna durante 24 horas después de la administración de Amyvid. (8.2)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE.

Revisión: 10/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Seguridad contra la Radiación: Manejo de Medicamentos
- Instrucciones de Administración y Dosificación Recomendada
- Pautas para la Adquisición de Imágenes
- Visualización e Interpretación de Imágenes
- Dosimetría de la Radiación

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Riesgo de Malinterpretación de las Imágenes y otros Errores
- Riesgo de Radiación

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en Ensayos Clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia

- Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo
- Uso Pediátrico
- Uso en Pacientes Geriátricos

11 DESCRIPCIÓN

- Características Físicas
- Radiación Externa

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de Acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, Mutagénesis y Problemas de Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- Presentación
- Almacenamiento y Manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LOS PACIENTES

* No se enumeran las secciones o subsecciones que se han omitido de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

Amyvid está indicado para la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) del cerebro para calcular la densidad de placa neurítica de β -amiloide en pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados para determinar la enfermedad de Alzheimer (AD) y otras causas de deterioro cognitivo. Una exploración de Amyvid negativa indica ausencia o densidad escasa de placas neuríticas y es discordante con un diagnóstico neuropatológico de AD en el momento de la adquisición de la imagen; un resultado de exploración negativo reduce la probabilidad de que el deterioro cognitivo de un paciente se deba a la AD. Una exploración de Amyvid positiva indica placas neuríticas amiloides de moderadas a frecuentes; el examen neuropatológico ha demostrado que esta cantidad de placa neurítica amiloide está presente en pacientes con AD, pero también puede estar presente en pacientes con otros tipos de afecciones neurológicas, así como en adultos mayores con capacidad cognitiva normal. Amyvid es un complemento de otras evaluaciones diagnósticas.

Limitaciones de Uso:

- Una exploración de Amyvid positiva no establece un diagnóstico de AD u otro trastorno cognitivo.
- No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Amyvid en:
 - la predicción del desarrollo de demencia u otra afección neurológica;
 - el control de las respuestas a los tratamientos.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Seguridad contra la Radiación: Manejo de Medicamentos

Amyvid es una medicina radiactiva y debe manipularse según las medidas de seguridad adecuadas para minimizar la exposición a la radiación durante la administración [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]. Utilice guantes a prueba de agua y una protección efectiva, incluidos los protectores de jeringuilla, cuando se manipule Amyvid. Los radiofármacos, incluido Amyvid, solo deben ser utilizados por o bajo el control de médicos calificados por capacitación y experiencia específicas en el uso y la manipulación seguros de materiales radiactivos, y cuya experiencia y capacitación hayan sido aprobadas por la agencia gubernamental correspondiente aprobada para autorizar el uso de radiofármacos.

2.2 Instrucciones de Administración y Dosificación Recomendada

La dosis recomendada para Amyvid es de 370 MBq (10 mCi), dosis masiva máxima de 50 μ g, administrada como un bolo intravenoso único en un volumen total de 10 mL o menos. Seguir la inyección con un enjuague intravenoso de cloruro de sodio estéril al 0.9 %.

- Inspeccione la solución de dosis de radiofármacos antes de la administración y no la utilice si contiene material particulado o decoloración.
- Utilice una técnica aséptica y una protección contra la radiación para retirar la solución de Amyvid.
- Evalúe la dosis en un activímetro adecuado antes de la administración.
- Inyecte el Amyvid a través de un catéter intravenoso corto (aproximadamente 1.5 pulgadas o menos) para minimizar la posibilidad de adsorción del medicamento en el catéter. Algunas partes de la dosis de Amyvid podrían adherirse a catéteres más largos.

2.3 Pautas para la Adquisición de Imágenes

Se debe adquirir una imagen PET de 10 minutos comenzando entre 30 y 50 minutos después de la inyección intravenosa de Amyvid. El paciente debe estar en decúbito supino y la cabeza colocada para centrar el cerebro, incluido el cerebelo, en el campo de visión del escáner PET. Se puede reducir el movimiento de la cabeza con cinta u otras sujeciones flexibles de la cabeza. La reconstrucción de la imagen debe incluir la corrección de la atenuación con los tamaños de píxeles transaxiales resultantes de entre 2 y 3 mm.

2.4 Visualización e Interpretación de Imágenes

Las imágenes de Amyvid deben ser interpretadas solamente por los lectores que completen satisfactoriamente un programa de capacitación especial [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]. El fabricante proporciona la capacitación mediante un tutorial en persona o un proceso electrónico.

El objetivo de la interpretación de las imágenes de Amyvid es proporcionar una estimación de la densidad de placa neurítica de β -amiloide del cerebro, no realizar un diagnóstico clínico. La interpretación de las imágenes se realiza independientemente de las características clínicas del paciente y depende del reconocimiento de características de imagen únicas.

Visualización de Imágenes

Las imágenes se deben mostrar en la orientación transaxial con acceso según sea necesario a los planos sagital y coronal. Al revisar las imágenes, incluya todos los cortes transaxiales del cerebro utilizando una escala en blanco y negro con la intensidad máxima de la escala establecida en la intensidad máxima de todos los píxeles del cerebro. Ubique inicialmente el corte del cerebro con los niveles más altos de contraste de imagen (señales de radiactividad más altas para la captación de Amyvid) y ajuste el contraste de manera adecuada. Inicie la interpretación de las imágenes mostrando los cortes secuencialmente desde la parte inferior del cerebro hasta la parte superior. Consulte de forma periódica la visualización de las imágenes del plano sagital y coronal, según sea necesario, para definir mejor la captación de radiactividad y para garantizar que se muestre todo el cerebro.

Interpretación de las Imágenes

La interpretación de las imágenes se basa en la distribución de la señal radiactiva dentro del cerebro; la información clínica no es un componente de la evaluación de las imágenes [consulta Advertencias y Precauciones (5.1)]. Las imágenes se designan como positivas o negativas mediante la comparación de la radiactividad en la materia gris de la zona cortical con la actividad en la materia blanca circundante. Esta determinación se realiza solamente en la corteza cerebral; la captación de señal en el cerebro no contribuye a la interpretación de la exploración (por ejemplo, una exploración positiva puede mostrar contraste de gris y blanco retenido en el cerebro, incluso cuando se pierde el contraste de gris y blanco de la zona cortical).

- Las exploraciones negativas muestran más radiactividad en la materia blanca que en la materia gris, lo que crea un contraste claro de gris y blanco.
- Las exploraciones positivas muestran áreas corticales con reducción o pérdida del contraste blanco grisáceo normalmente nítido. Estas exploraciones tienen una o más áreas con mayor señal de materia gris de la zona cortical, lo que da como resultado un contraste reducido (o ausente) de gris y blanco. Específicamente, una exploración positiva tendrá:

- Dos o más áreas cerebrales (cada una de mayor tamaño que una sola circunvolución cortical) en las que existe un contraste reducido o ausente de gris y blanco. Este es el aspecto más común de una exploración positiva.
- Una o más áreas en las que la radiactividad de la materia gris es intensa y supera claramente la radiactividad en la materia blanca circundante.

Algunas exploraciones pueden ser difíciles de interpretar debido al ruido de la imagen, la atrofia del ribete cortical delgado o la distorsión de la imagen. En los casos en los que no hay certeza en cuanto a la ubicación o el borde de la materia gris en la exploración mediante PET y hay disponible una imagen de tomografía computarizada (TC) corregistrada (como cuando el estudio se realiza en un escáner de PET/TC), el intérprete debe examinar la imagen de TC para aclarar la relación de la radiactividad de PET y la anatomía de la materia gris.

Las Figuras 1, 2 y 3 proporcionan ejemplos de exploraciones negativas y positivas. La Figura 1 muestra diversos grados de contraste normal de gris y blanco (negativo) y ejemplos en los que se ha perdido el contraste de gris y blanco (positivo). La Figura 2 ilustra las características específicas de una exploración negativa, mientras que la Figura 3 muestra la pérdida de contraste de gris y blanco en diferentes regiones del cerebro de una exploración positiva.

Imágenes de Amyvid mediante PET

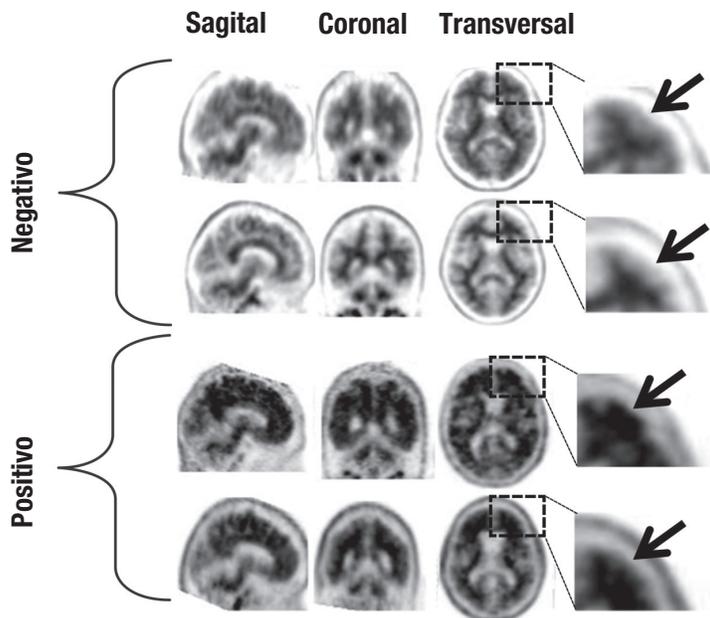


Figura 1: Ejemplos de exploraciones negativas (las dos filas superiores) y exploraciones positivas (las dos filas inferiores) de Amyvid. Los paneles de izquierda a derecha muestran cortes de imágenes de PET sagitales, coronales y transversales. El panel final a la derecha muestra una imagen ampliada del área del cerebro debajo de la caja. Las dos flechas superiores apuntan al contraste preservado normal de gris y blanco con la radiactividad en la zona cortical menor que la materia blanca circundante. Las dos flechas inferiores indican áreas de menor contraste de gris y blanco con mayor radiactividad cortical que es comparable con la radiactividad en la materia blanca circundante.

Negativo

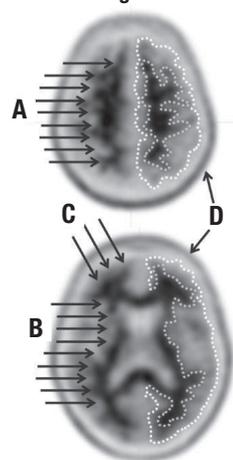


Figura 2: Exploración Negativa Común. Las imágenes se muestran a partir de una exploración negativa con cortes transversales de la parte superior (arriba) y de la parte inferior (abajo) que muestran un buen contraste de la materia gris y blanca. En el lado derecho de cada corte, se han utilizado líneas punteadas para ilustrar el borde de la materia gris en la zona cortical (línea exterior) y el borde gris y blanco (línea interior). Estas líneas punteadas resaltan el contraste en la captación entre la captación menos intensa en la materia gris y la captación más intensa en la materia blanca. Además, las flechas ilustran los siguientes puntos:

- Los tractos de materia blanca se pueden delinear desde el lóbulo frontal hasta el lóbulo parietal.
- Los tractos de materia blanca se identifican claramente en toda el área occipital/temporal.
- El aspecto festoneado se observa con "dedos" de materia blanca en la corteza frontal.
- Niveles bajos de marcador radiactivo en el cuero cabelludo o el cráneo que deben distinguirse de la captación de materia gris por su forma y posición.

Positivo

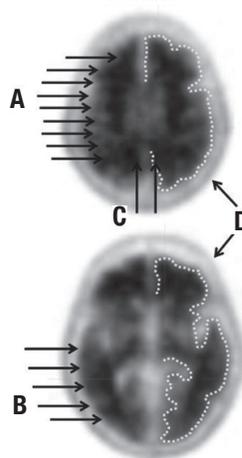


Figura 3: Exploración Positiva Común: Imágenes de una exploración positiva que muestran cortes transversales en la parte superior (arriba) y en la parte inferior (abajo) con pérdida del contraste de la materia gris y blanca en varias regiones del cerebro. En el lado derecho de cada corte, el borde de la materia gris de la zona cortical se ha ilustrado con una línea punteada. En comparación con las imágenes del caso negativo en la Figura 2, la captación de la materia gris es más similar a la captación de la materia blanca y el borde de la materia gris y blanca es más difícil de percibir. Además, las flechas muestran los siguientes puntos:

- Los tractos de materia blanca son difíciles de identificar por completo a medida que se desplazan desde el lóbulo frontal hasta el parietal.
- Los bordes de los tractos de materia blanca en el área occipital/temporal se pierden en algunos lugares.
- La materia gris en la corteza parietal medial (precúneo) ha aumentado la captación.
- Niveles bajos de marcador radiactivo en el cuero cabelludo o el cráneo que deben distinguirse de la captación de materia gris por su forma y posición.

2.5 Dosimetría de la Radiación

Las dosis calculadas de absorción de radiación para adultos a partir de la inyección intravenosa de Amyvid se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Estimada de Absorción de la Radiación, Amyvid (inyección de Flortetapir F 18)

ÓRGANO/TEJIDO	DOSIS MEDIA ABSORBIDA POR UNIDAD DE ACTIVIDAD ADMINISTRADA (μGy/MBq)
Suprarrenal	14
Hueso - Células Osteogénicas	28
Hueso - Médula Roja	14
Cerebro	10
Mamas	6
Pared de la Vesícula Biliar	143
GI ^a - Pared Inferior del Intestino Grueso	28
GI - Intestino Delgado	66
GI - Pared del Estómago	12
GI - Pared Superior del Intestino Grueso	74
Pared del Corazón	13
Riñones	14
Hígado	64
Pulmones	9
Músculo	9
Ovarios	18
Páncreas	14
Piel	6
Bazo	9
Testículos	7
Timo	7
Tiroides	7
Pared de la Vejiga Urinaria	27
Útero	16
Cuerpo Entero	12
Dosis Efectiva (μSv/MBq) ^b	19

^a Gastrointestinal

^b Factor de ponderación de radiación supuesto, w_r , (anteriormente definido como factor de calidad, Q) de 1 para la conversión de la dosis absorbida (Gray o rads) a una dosis equivalente (Sievert o rem) para F 18. Para obtener la dosis de radiación absorbida en rad/mCi de la tabla anterior, multiplique la dosis en μGy/MBq por 0.0037, (p. ej., 14 μGy/MBq x 0.0037 = 0.0518 rad/mCi)

La dosis efectiva que resulta de una dosis de 370 MBq (10 mCi) de Amyvid es de 7.0 mSv en un adulto, (19 x 370 = 7030 μSv = 7.030 mSv). El uso de una exploración por TC para calcular la corrección de la atenuación para la reconstrucción de las imágenes de Amyvid (como se realiza en la adquisición de imágenes de PET/TC) añadirá exposición a la radiación. Las exploraciones de TC de cabeza de diagnóstico con escáneres helicoidales administran una dosis efectiva promedio de 2.2 ± 1.3 mSv (Publicación de la CRCPD E-07-2, 2007). La dosis de radiación real depende del operario y del escáner. Se calcula que la exposición total a la radiación de la administración de Amyvid y la exploración posterior en un escáner de PET/TC es de 9 mSv.

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Amyvid (Inyección de Flortetapir F 18) está disponible en un vial multidosis de 50 mL y 100 mL que contiene una solución transparente e incolora a una concentración de flortetapir F 18 de 500 a 1900 MBq/mL (13.5 a 51 mCi/mL) al final de la síntesis (EOS).

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de Malinterpretación de las Imágenes y otros Errores

Se pueden producir errores en la estimación de Amyvid de la densidad de la placa neurítica del cerebro durante la interpretación de las imágenes [consulta Estudios Clínicos (14)].

La interpretación de las imágenes debe realizarse independientemente de la información clínica del paciente. No se ha evaluado el uso de información clínica en la interpretación de las imágenes de Amyvid y podría provocar errores. Otros errores podrían deberse a una atrofia cerebral extensa que limita la capacidad de distinguir la materia gris y blanca en la exploración de Amyvid, así como los artefactos de movimiento que distorsionan la imagen.

Los resultados de la exploración de Amyvid indican el contenido de la placa amiloide neurítica del cerebro solamente en el momento de la adquisición de la imagen y un resultado negativo de la exploración no impide el desarrollo de amiloide cerebral en el futuro.

5.2 Riesgo de Radiación

Amyvid, similar a otros radiofármacos, contribuye a la exposición acumulativa a la radiación a largo plazo general del paciente. La exposición acumulativa a la radiación a largo plazo se asocia con un mayor riesgo de cáncer. Garantiza un manejo seguro para proteger a los pacientes y a los profesionales de la salud de la exposición no intencional a la radiación [consulta Dosificación y Administración (2.1)].

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas que se observan en la práctica clínica.

En los estudios clínicos, se expuso a 555 pacientes a Amyvid. Amyvid no causó reacciones adversas graves en los estudios y las reacciones adversas informadas fueron predominantemente de gravedad leve a moderada. Las reacciones adversas informadas en más de un sujeto dentro de los estudios se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones Adversas Informadas en Ensayos Clínicos (N = 555 pacientes)

Reacciones Adversas	N (Porcentaje de pacientes)
Dolor de cabeza	10 (1.8%)
Dolor musculoesquelético	4 (0.7%)
Aumento de la presión arterial ^a	4 (0.7%)
Náuseas	4 (0.7%)
Fatiga	3 (0.5%)
Reacción en el lugar de la inyección ^b	3 (0.5%)
Ansiedad	2 (0.4%)
Dolor de espalda	2 (0.4%)
Claustrofobia	2 (0.4%)
Mareos	2 (0.4%)
Sensación de frío ^c	2 (0.4%)
Insomnio	2 (0.4%)
Dolor de cuello	2 (0.4%)

^a Incluye los términos aumento de la presión arterial e hipertensión.

^b Incluye los términos hemorragia en el lugar de la inyección, irritación en el lugar de la inyección y dolor en el lugar de la inyección.

^c Incluye los términos sensación de frío y escalofríos.

Otras reacciones adversas ocurrieron con frecuencias más bajas e incluyeron erupción en el lugar de la infusión, disgeusia, prurito, urticaria y rubefacción.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas farmacodinámicas en pacientes para establecer el grado, si lo hubiera, en el cual los medicamentos concomitantes pueden alterar los resultados de las imágenes de Amyvid.

Dentro de un estudio clínico de pacientes con un rango de deterioro cognitivo, algunos pacientes con AD probable recibían los siguientes medicamentos: donepezilo, galantamina, memantina. Las proporciones medias del valor de captación cortical estandarizado (SUJ) no difirieron entre los pacientes que tomaban o no tomaban estos medicamentos concomitantes. En pruebas *in vitro*, ninguna de las medicinas analizadas, que incluyen los inhibidores de la acetilcolinesterasa donepezilo, galantamina y tacrina, alteró la unión de florbetapir F 18 a su objetivo.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del Riesgo

No existen datos disponibles sobre la administración de Amyvid en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos mayores, abortos espontáneos o resultados adversos maternos o fetales. No se han realizado estudios de reproducción en animales con Amyvid para evaluar su efecto sobre la reproducción femenina y el desarrollo embrionario. Todos los radiofármacos, incluido Amyvid, tienen la posibilidad de causar daño fetal según la etapa de desarrollo fetal y la magnitud de la dosis radiofarmacéutica. Si se considera la administración de Amyvid a una mujer embarazada, informe a la paciente sobre la posibilidad de resultados adversos del embarazo sobre la base de la dosis de radiación del medicamento y el tiempo gestacional de exposición.

Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población señalada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de resultados adversos. El riesgo de base en la población general de los Estados Unidos de defectos de nacimientos graves es de entre el 2 % y el 4 % y de pérdida del bebé es de entre el 15 % y el 20 % de los embarazos clínicamente reconocidos.

8.2 Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos que respalden la presencia de la inyección de florbetapir F 18 en la leche humana, sus efectos en el lactante o de los efectos de la inyección de florbetapir F 18 en la producción de leche. No se han realizado estudios de lactancia en animales. La exposición a Amyvid en un lactante puede minimizarse mediante la interrupción temporal de la lactancia [consulta Consideraciones Clínicas]. Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir tratamiento con Amyvid, así como cualquier posible efecto adverso que pueda sufrir el lactante producto de la administración de Amyvid o de la enfermedad materna subyacente.

Consideraciones Clínicas

Para disminuir la exposición a la radiación en el lactante, recomiende a una mujer en período de lactancia que extraiga y deseche la leche materna durante 24 horas (>10 semividas de desintegración radiactiva para el isótopo F 18) después de la administración de Amyvid.

8.3 Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Evalúe el estado de embarazo antes de administrar Amyvid a una mujer con potencial reproductivo.

8.4 Uso Pediátrico

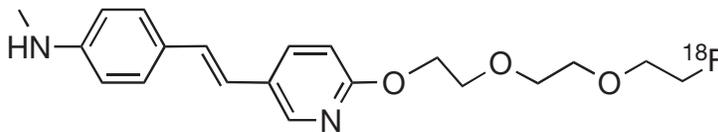
Amyvid no está indicado para su utilización en pacientes pediátricos.

8.5 Uso en Pacientes Geriátricos

De los 496 pacientes en los estudios clínicos completados de Amyvid, 307 pacientes tenían ≥65 años de edad (203 pacientes tenían más de 75 años de edad). No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

Amyvid contiene florbetapir F 18, un agente de obtención de imágenes moleculares que se une a los agregados de β-amiloide, y está previsto para su uso con imágenes PET del cerebro. Químicamente, el florbetapir F 18 se describe como (E)-4-(2-(6-(2-(2[¹⁸F] fluorotetoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)-N-metilbenzamina. El peso molecular es de 359 y la fórmula estructural es la siguiente:



Amyvid es un agente de diagnóstico radiactivo apirógeno estéril para inyección intravenosa. La solución transparente e incolora se suministra lista para usar y cada mililitro contiene de 0.1 a 19 microgramos de florbetapir y de 500 MBq (13.5 mCi a 51 mCi) de florbetapir F 18 a EOS, 4.5 mg de ascorbato de sodio de la USP y 0.1 mL de alcohol deshidratado de la USP en inyección de cloruro de sodio al 0.9 % de la USP. El pH de la solución está entre 5.5 y 8.0.

11.1 Características Físicas

Amyvid está radiomarcado con [¹⁸F] flúor (F 18) que se descompone por emisión de positrones (β⁺) a 18 y tiene una semivida de 109.77 minutos. Los principales fotones útiles para el diagnóstico por imágenes son el par coincidente de fotones gamma de 511 keV, que resulta de la interacción del positrón emitido con un electrón (Tabla 3).

Tabla 3: Radiación Principal Producida a partir de la Descomposición del Flúor 18

Radiación	Nivel de energía (keV)	Abundancia (%)
Positrón	249.8	96.9
Gamma	511	193.5

11.2 Radiación Externa

El coeficiente de kerma en aire de la fuente puntual^a para el F-18 es 3,74E-17 Gy m²/(Bq s); este coeficiente se definía anteriormente como la constante específica de rayos gamma de 5,7 R/h/mCi a 1 cm. El espesor del primer valor medio del plomo (Pb) para los rayos gamma F 18 es de aproximadamente 6 mm^b. En la Tabla 4, se muestra la reducción relativa de la radiación emitida por F-18 que resulta de varios grosores de la protección de plomo. El uso de ~8 cm de Pb disminuirá la transmisión de radiación (es decir, la exposición) en un factor de aproximadamente 10,000.

Tabla 4: Atenuación de la Radiación de Rayos Gamma de 511 keV mediante Protección de Plomo

Grosor de la Protección, cm de plomo (Pb)	Coefficiente de Atenuación
0.6	0.5
2	0.1
4	0.01
6	0.001
8	0.0001

^a Eckerman KF y A Endo. MIRDO: Esquemas de Desintegración y Datos de Radionúclidos, 2.ª edición, 2008.

^b Obtenido de los Datos en el Informe de NCRP n.º 49, 1998, Apéndice C

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

El florbetapir F 18 se une a las placas de β-amiloide y el isótopo F 18 produce una señal de positrones que es detectada por un escáner de PET. En estudios *in vitro* de unión que utilizan homogeneizados de cerebro humano post mortem que contenían placas de β-amiloide, la constante de disociación (K_d) para el florbetapir fue de 3.7 ± 0.3 nM. La unión de florbetapir F 18 a los agregados de β-amiloide se demostró en secciones de cerebro humano post mortem mediante métodos autorradiográficos, estudios de correlación de tioflavina S y tinción de plata tradicional, así como estudios de correlación específicos del anticuerpo monoclonal β-amiloide. La unión de florbetapir a la proteína tau y el conjunto de neurorreceptores no se detectaron en estudios *in vitro*.

12.2 Farmacodinámica

Después de la inyección intravenosa, el florbetapir F 18 se difunde a través de la barrera hematoencefálica humana y produce una señal de radiactividad detectable en todo el cerebro. Posteriormente, la perfusión cerebral disminuye el contenido de florbetapir F 18 en el cerebro, con una retención diferencial de la medicina en áreas que contienen agregados de β-amiloide en comparación con áreas que carecen de agregados. Las curvas de tiempo-actividad para el florbetapir F 18 en el cerebro de los sujetos con exploraciones positivas muestran aumentos continuos de la señal desde el momento cero hasta 30 minutos después de la administración, con valores estables a partir de entonces hasta al menos 90 minutos después de la inyección. Las diferencias en la intensidad de la señal entre las partes del cerebro que retienen específicamente el florbetapir F 18 y las partes del cerebro con retención no específica de la medicina forman los métodos de interpretación de las imágenes [consulta Dosificación y Administración (2.4)].

Los estudios clínicos evaluaron la distribución de la prueba y la nueva prueba de florbetapir F 18 dentro de los cerebros de 21 sujetos (11 con AD probable y 10 voluntarios sanos) que recibieron dos inyecciones (con exploraciones mediante PET), separadas por un período de entre 2 y 30 días. Se demostró que las imágenes mantienen la reproducibilidad de la distribución de la señal cuando se evalúan cualitativamente (mediante un lector enmascarado para los puntos temporales de la imagen), así como cuantitativamente mediante una evaluación automatizada de SUV en regiones cerebrales especificadas previamente. Una comparación de un tiempo de adquisición de imágenes de 10 minutos en comparación con un tiempo de adquisición de 20 minutos no mostró diferencias en los resultados obtenidos de la proporción de SUV media cortical a cerebelosa.

12.3 Farmacocinética

Después de la administración intravenosa de 370 MBq (10 mCi) de florbetapir F 18 a voluntarios sanos, el medicamento se distribuyó por todo el cuerpo con menos del 5 % de la radiactividad de F 18 que se inyectó presente en sangre 20 minutos después de la administración, y menos del 2 % presente en sangre 45 minutos después de la administración. El F 18 residual en circulación durante la ventana de imagen de entre 30 y 90 minutos se encontraba principalmente en la forma de metabolitos polares de F 18. La exploración de cuerpo entero después de la inyección intravenosa mostró acumulación de radiactividad en el hígado en el plazo de cuatro minutos después de la inyección, seguida de la eliminación de la radiactividad predominantemente a través del tracto biliar/gastrointestinal con radiactividad mucho menor detectada en la vejiga. Esencialmente, toda la radiactividad recolectada en la orina estaba presente como metabolitos polares de florbetapir F 18.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Problemas de Fertilidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar la posibilidad de carcinogenicidad o toxicidad reproductiva de Amyvid.

En un ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (prueba de Ames), se observaron aumentos en la cantidad de colonias revertientes en 2 de las 5 cepas expuestas a ¹⁹F-AV-45, la forma no radiactiva de florbetapir F 18. En un estudio *in vitro* de aberración cromosómica con linfocitos periféricos humanos cultivados, ¹⁹F-AV-45 no aumentó el porcentaje de células con aberraciones estructurales con una exposición de 3 horas con o sin activación; sin embargo, la exposición de 22 horas produjo un aumento de importancia estadística en las aberraciones estructurales en todas las concentraciones analizadas. Se evaluó la genotoxicidad potencial *in vivo* de ¹⁹F-AV-45 en un estudio de micronúcleos en ratas. En este ensayo, ¹⁹F-AV-45 no aumentó la cantidad de eritrocitos policromáticos micronucleados en el nivel de dosis más alto posible, 372 µg/kg/día, cuando se administró dos veces al día durante 3 días consecutivos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó Amyvid en tres estudios clínicos que examinaron imágenes de sujetos adultos sanos, así como sujetos con un rango de trastornos cognitivos, incluidos algunos pacientes con enfermedades terminales que aceptaron participar en un programa de donación de cerebro post mortem. Todos los estudios fueron estudios de un solo grupo en los que los sujetos recibieron una inyección de Amyvid y una exploración y, luego, se obtuvieron imágenes que fueron interpretadas por varios lectores independientes que se enmarcaron para toda la información clínica. Las interpretaciones de las imágenes utilizaron el registro conjunto con exploraciones de TC cuando se realizaron exploraciones de PET en escáneres dobles de PET-TC.

En el Estudio Uno, tres lectores utilizaron un método semicuantitativo de interpretación de las imágenes adquiridas con Amyvid, que no está previsto para uso clínico, a fin de interpretar imágenes de 152 pacientes con enfermedades terminales, de los cuales 35 se sometieron a autopsia (29 incluidos en el análisis primario). La mediana de edad de los pacientes fue de 85 años (de entre 55 y 103 años) y 14 de los pacientes eran mujeres. Dieciocho de los pacientes tenían demencia, 9 no tenían deterioro cognitivo y 2 tenían deterioro cognitivo leve (MCI). El resultado del estudio principal fue una comparación de las imágenes de Amyvid pre mortem con los hallazgos de un examen cerebral post mortem (estándar de verdad). Las mediciones semicuantitativas consistieron en un resultado de puntuación de imagen de captación de Amyvid de cinco puntos en todo el cerebro que se comparó con una puntuación global del porcentaje de todo el cerebro que contenía amiloide, según lo determinado por microscopía inmunohistoquímica. El porcentaje de carga amiloide cortical post mortem osciló entre el 0 % y el 9 % y se correlacionó con la mediana de los puntajes de Amyvid (rho de Spearman = 0.78; p<0.0001, IC del 95 %, 0.58 a 0.89).

Los Estudios Dos y Tres utilizaron un método de interpretación de las imágenes binarias clínicamente aplicables (positivo/negativo) para evaluar las imágenes de un rango de pacientes que había participado en estudios anteriores. Los estudios evaluaron las características de rendimiento (sensibilidad y especificidad) entre los sujetos con un estándar de verdad de densidad de placa neurítica amiloide post mortem. Además, se evaluó la reproducibilidad de la interpretación de las imágenes dentro de un mismo lector y entre todos los sujetos, incluidos los sujetos que carecían de un estándar de verdad post mortem. Antes de la interpretación de las imágenes, todos los lectores recibieron una capacitación especial: El Estudio Dos utilizó un tipo de capacitación presencial y el Estudio Tres utilizó un método de capacitación basado en medios electrónicos. Cinco lectores capacitados interpretaron imágenes de manera independiente dentro de cada estudio. La densidad de la placa neurítica del cerebro en ambos estudios se determinó mediante un algoritmo en el que se promediaron las mediciones microscópicas de la mayor densidad de la placa dentro de una región cerebral para producir una estimación cerebral global de la densidad de la placa neurítica. La densidad global de la placa neurítica se clasificó de la misma manera que para una región (Tabla 5), donde las placas se contaron en portaobjetos con secciones de tejido con tinción modificada de plata de Bielschowsky. Con el fin de determinar la concordancia entre los resultados de la imagen de Amyvid *in vivo* y la densidad de la placa neurítica del amiloide de todo el cerebro post mortem, se especificaron previamente los resultados de Amyvid (negativo/positivo) para que se correspondan con las puntuaciones específicas de la densidad de la placa, sobre la base de una modificación de los criterios del Consorcio para el Establecimiento de un Registro de la Enfermedad de Alzheimer (CERAD) que utilizan recuentos de placas neuríticas como una característica patológica necesaria de la AD.

Tabla 5: La Densidad de la Placa Neurítica Global y Regional^a se Correlaciona con los Resultados de las Imágenes de Amyvid

Recuentos de la Placas Neuríticas	Puntuación del CERAD	Resultado de las Imágenes de Amyvid
<1	ninguna	Negativo
1 a 5	escasa	
6 a 19	moderada	
20+	frecuente	Positivo

^a J de Neuropatología y Neurología Experimental 1997; 56(10):1095.

En el Estudio Dos, se examinaron solamente imágenes de pacientes con enfermedades terminales que presentaban exploraciones de Amyvid pre mortem y exámenes cerebrales post mortem para determinar un estándar de verdad. Entre los 59 pacientes, 35 de los cuales también se encontraban en el Estudio Uno, la mediana de edad fue de 83 años (de entre 47 y 103 años), la mitad eran mujeres y la mayoría eran caucásicos (93 %). Veintinueve pacientes tuvieron un diagnóstico clínico de AD, 13 tuvieron otro tipo de trastorno de demencia, 12 no tenían antecedentes de deterioro cognitivo y 5 tenían MCI. El intervalo de tiempo entre la exploración de Amyvid y la muerte fue inferior a un año para 46 pacientes y entre uno y dos años para 13 pacientes. Entre el subconjunto de pacientes que murieron en el plazo de un año desde la exploración de Amyvid (un resultado previamente especificado), la sensibilidad que utilizó la interpretación de la mayoría de los lectores fue del 96 % (IC del 95 %: 80% al 100%) y la especificidad fue del 100 % (IC del 95 %: 78 % al 100 %). Con el conjunto de datos completo de 59 pacientes, la sensibilidad que utilizó la interpretación de la mayoría de los lectores fue del 92 % (IC del 95 %: 78 % al 98 %) y la especificidad fue del 100 % (IC del 95 %: 80% al 100 %). En la autopsia, la categoría de densidad de placa neurítica cerebral global (puntuación CERAD, como en la Tabla 5) fue la siguiente: frecuente n = 30; moderada n = 9; escasa n = 5; y ninguna n = 15. Las Tablas 6 y 7 muestran las características de rendimiento de Amyvid entre todos los pacientes. Entre el subconjunto de pacientes que fallecieron en el plazo de un año desde la exploración de Amyvid (n = 46; 28 positivos y 18 negativos en función de la histopatología), la mediana (y el rango) de los resultados de lectura correctos, falsos negativos y falsos positivos fue de 44 (37 a 45), 1 (0 a 7) y 1 (0 a 2), respectivamente, para la capacitación en persona (Estudio Dos); y fue de 43 (38 a 44), 3 (0 a 7) y 1 (0 a 2), respectivamente, para la capacitación en Medios Electrónicos (Estudio Tres).

Tabla 6: Resultados de la Exploración de Amyvid mediante el Método de Capacitación del Lector entre Pacientes con Autopsias (n = 59)

Rendimiento de la Prueba		Capacitación en Persona (Estudio Dos)	Capacitación en Medios Electrónicos (Estudio Tres)
Sensibilidad (%)	Mediana	92	82
	Rango entre los 5 lectores	(69 a 95)	(69 a 92)
Especificidad (%)	Mediana	95	95
	Rango entre los 5 lectores	(90 a 100)	(90 a 95)

Tabla 7: Resultados de Exploración Correctos y Erróneos de Amyvid mediante el Método de Capacitación del Lector entre Pacientes Sometidos a Autopsia

Resultado de Lecturas	Capacitación en Persona (Estudio Dos)					Capacitación en Medios Electrónicos (Estudio Tres)					
	Lector										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Todas las exploraciones con autopsias (N = 59 ^a)	Correcto	55	56	53	56	45	49	54	46	53	51
	Falso Negativo	3	2	5	3	12	8	3	12	5	7
	Falso Positivo	1	1	1	0	2	2	2	1	1	1

^a 39 positivo y 20 negativo sobre la base de la histopatología

El Estudio Tres incluyó imágenes de sujetos que no tenían un estándar de verdad (20 voluntarios sanos, 52 pacientes con deterioro cognitivo leve, 20 pacientes con AD), así como los 59 pacientes que se sometieron a una autopsia (los mismos pacientes que en el Estudio Dos) y proporcionaron un estándar de verdad. Se incluyeron imágenes duplicadas de 33 pacientes dentro del grupo total de imágenes para evaluar la reproducibilidad de las imágenes dentro de un mismo lector. Entre los 151 sujetos, la mediana de edad fue de 76 años (de entre 47 y 103), la mitad eran mujeres y la mayoría eran caucásicos (93.4 %). Las características de rendimiento de los pacientes con un estándar de verdad se muestran más arriba (Tablas 6 y 7). Los resultados de reproducibilidad más importantes se muestran en la Tabla 8 para varios grupos de sujetos. Los análisis de reproducibilidad entre lectores para todas las imágenes mostraron una estadística general de kappa de Fleiss de 0.83 (IC del 95 %: 0.78 a 0.88); el límite inferior del IC del 95 % superó el criterio de éxito especificado previamente (límite inferior del IC del 95 % >0.58). Los análisis de reproducibilidad dentro de un mismo lector mostraron que, entre las dos lecturas para cada uno de los 33 pacientes con imágenes duplicadas, uno de los cinco lectores tenía un consenso completo para los 33 pacientes, dos lectores tenían lecturas discrepantes para un solo paciente, un lector tuvo lecturas discrepantes para dos pacientes y otro lector tuvo lecturas discrepantes para tres pacientes.

Tabla 8: Cantidad de Resultados Positivos de la Exploración de Amyvid dentro de los Grupos de Sujetos del Estudio Tres y la Reproducibilidad de los Resultados de la Exploración entre los Lectores

Grupo de sujetos por estado de estándar de verdad (TS, autopsia) y cognitivo	Exploraciones Positivas, n ^a	Kappa (IC del 95 %)	Porcentaje de Exploraciones con Concordancia entre Lectores		
			3 de 5 lectores están de acuerdo	4 de 5 lectores están de acuerdo	5 de 5 lectores están de acuerdo
Todos los sujetos con un TS, n = 59	33	0.75 (0.67; 0.83)	14	10	76
Todos los sujetos sin TS, n = 92	33	0.88 (0.82; 0.94)	2	11	87
AD, n = 49 (29 con TS; 20 sin TS)	38	0.67 (0.58; 0.76)	10	14	76
MCI, n = 57 (5 con TS; 52 sin TS)	17	0.91 (0.83; 0.99)	2	7	91
Cognitivamente normal sin TS, n = 20	4	0.83 (0.69; 0.97)	5	5	90
Cognitivamente normal con TS, n = 12	1	0.73 (0.55; 0.87)	0	8	92
Otra demencia (no relacionada con AD) con TS, n = 13	7	0.52 (0.35; 0.69)	23	23	54

^a Se muestra la cantidad mediana de exploraciones interpretadas como positivas entre los 5 lectores para cada subgrupo de pacientes enumerados en la primera columna.

16. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

Amyvid se suministra en viales de 50 mL o 100 mL que contienen de 10 a 50 mL o de 10 a 100 mL, respectivamente, de una solución transparente e incolora con una concentración de 500 a 1900 MBq/mL (13.5 a 51 mCi/mL) de florbetapir F 18 al EOS. Cada vial contiene dosis múltiples y está encerrado en un envase protegido para minimizar la exposición a la radiación externa.

50 mL	NDC 0002-1200-50 (IC1200)
100 mL	NDC 0002-1200-48 (IC1200)

16.2 Almacenamiento y Manipulación

Almacene Amyvid a 25° C (77° F); se permiten fluctuaciones de 15° C hasta 30° C (59° F a 86° F) [consulte Temperatura Ambiente Controlada por USP]. El producto no contiene conservantes. Almacene Amyvid dentro del envase original o con protección contra radiación equivalente. No se debe diluir el Amyvid.

Esta preparación está aprobada para ser utilizada por personas con una licencia emitida por la Comisión Reguladora Nuclear o la autoridad reguladora pertinente de un Estado del Acuerdo.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LOS PACIENTES

- Indique a las pacientes que informen a su médico o profesional de la salud si están embarazadas o en período de lactancia.
- Informe a las pacientes en período de lactancia que utilicen fuentes de nutrición infantil alternativas (p. ej., leche materna almacenada o fórmula para lactantes) durante 24 horas (>10 semividas de desintegración radiactiva para el isótopo F 18) después de la administración del medicamento o evite la administración de este.



Comercializado por Lilly USA, LLC, Indianápolis, IN 46285, EE. UU.

Derechos de autor © 2012, 2023, Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

AMV-0003-USPI-20231013
PP-AM-US-0572