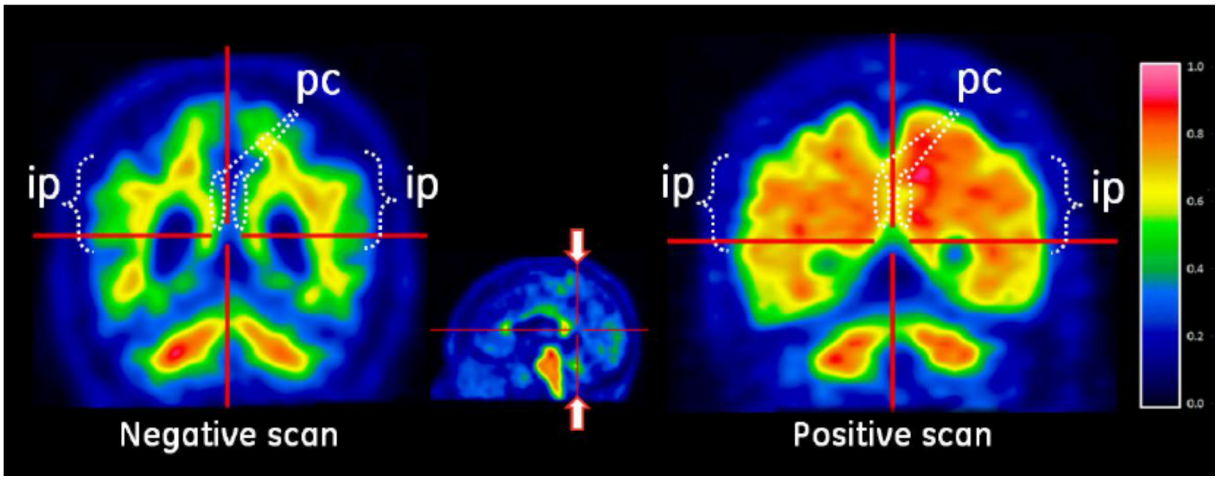
図 3：Vizamyl の陰性冠状断像（左）及び陽性冠状断像（右）．脳梁後部の冠状断面を表示．左の画像では，右の画像で不明瞭な下頭頂葉（ip）の白質における溝状の形状が示されている．左の画像と比較して，右の画像では後帯状皮質（pc）で信号強度が上昇し，頭頂葉側縁にも高い信号強度の範囲が広がっており，特に下頭頂葉において明らかに信号強度の上昇が認められる．



2.6　被曝線量

Vizamyl の静脈内投与を受けた成人患者における推定吸収線量を表 1 に示す．推定吸収線量は，3.5 時間ごとに膀胱中の尿が空になると仮定して，ヒトでの体内分布データから OLINDA/EXM を用いて算出した．

185MBq（5mCi）の Vizamyl 投与による成人における実効線量は 5.92mSv である．Vizamyl の画像再構成のための減衰補正用 CT 撮像（PET/CT 検査として実施される）により，約 0.1mSv の実効線量が加算される．診断用の頭部ヘリカル CT 検査は平均 2.2±1.3mSv の実効線量である．なお，実際の線量は操作者と装置に依存する．

表 1：成人の Vizamyl による器官／組織の推定吸収線量

器官／組織	単位投与放射能当たりの吸収線量 μGy/MBq
副腎	13
脳	11
乳房	5
胆嚢壁	287
心臓壁	14
腎臓	31
肝臓	57
大腸下部壁	42
肺	16
筋肉	9
骨	11
卵巣	25
膵臓	15
赤色骨髄	13
皮膚	5
小腸壁	102
脾臓	15
胃壁	12
精巣	8
胸腺	6
甲状腺	6
大腸上部壁	117
膀胱壁	145
子宮	25
全身	12
実効線量	32 (μSv/MBq)

3　剤型及び含量

Vizamyl は，検定日時においてフルテメタモル（^{18}F）を 150MBq/mL［4.05mCi/mL］含有する，無色から微黄色の澄明な注射液で，10mL 又は 30mL のマルチドーズバイアルで供給される．

4　禁忌

Vizamyl は，Vizamyl，ポリソルベート 80 及びその他の添加物に対する過敏症の既往歴を有する患者に禁忌である［警告及び使用上の注意（5.1）参照］．

5　警告及び使用上の注意

5.1　過敏症反応

潮紅や呼吸困難といった過敏症反応が Vizamyl 投与後数分以内に確認されている．これらの反応は，Vizamyl の投与を受けたことがない患者でも発現する可能性がある．

Vizamyl 投与前に，薬剤，特にポリソルベート 80 を含んだ薬剤に対する反応が過去にあったかどうかを患者に確認すること．

Vizamyl 投与時に直ちに利用できるように，蘇生装置と訓練した職員を配置すること［禁忌（4）参照］．

5.2　誤読リスク及びその他のエラーのリスク

脳のアミロイド斑密度を推定するために Vizamyl の PET 画像を用いる際，エラーが起こる可能性がある［臨床試験（14）参照］．

読影は患者の臨床情報を加味せず実施する．臨床情報を加味した場合の Vizamyl の画像読影の成績は評価されておらず，エラーに繋がる可能性がある．広範な脳の萎縮は，Vizamyl の画像上で，灰白質と白質の区別を制限する可能性がある［用法及び用量（2.5）参照］．体動（motion artifacts）により，画像に歪みが生じる可能性がある［用法及び用量（2.3）参照］．

Vizamyl を用いた PET 検査の結果は，撮像時点における脳のアミロイド斑の量を示すものであり，本検査での陰性の結果は，脳でのその後のアミロイド斑形成を除外するものではない．

5.3　放射線のリスク

Vizamyl は，ほかの放射性医薬品と同様，患者の累積被曝の一因になる．累積被曝は発がんリスク増加と関連がある．意図しない放射線被曝から患者と医療従事者を保護するために，安全な取扱いを順守すること［用法及び用量（2.1）参照］．

6　副作用

6.1　臨床試験成績

臨床試験は広く様々な条件の下で実施されており，Vizamyl の臨床試験で観察された副作用発現率は，ほかの薬剤の臨床試験での副作用発現率と直接比較できるものではなく，かつ，実臨床で観察される副作用発現率と関連しない可能性がある．

臨床試験では，平均年齢 62 歳（範囲：18～93 歳）の成人 761 例（男性 367 例，女性 394 例，91%が白人）に Vizamyl を投与した．多くの被験者（530 例，70%）が 185MBq（5mCi）の投与を受けた．

Vizamyl の投与を受けた被験者 761 例中 1 例は，Vizamyl 投与後数分以内に，潮紅，呼吸困難及び胸部圧迫感を伴う重篤な過敏症反応を呈し，処置を受けて回復した．

多くの副作用は軽度から中等度であり，無処置で回復した．Vizamyl を投与した被験者で，最もよく報告された副作用（被験者の 1%以上で発現）を表 2 に示す．

表 2：Vizamyl の臨床試験で報告された副作用（N＝761）

副作用	被験者数（割合）
潮紅	16（2%）
血圧上昇	13（2%）
頭痛	10（1%）
悪心	8（1%）
浮動性めまい	8（1%）

7　薬物相互作用

Vizamyl の PET 検査の結果に影響を及ぼす可能性がある併用薬について，その影響の程度を確認するための患者を対象とした薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない.

様々な認知機能障害の患者を対象とした臨床試験の中で，一部の患者は以下の薬剤による治療を受けていた：ドネペジル，ガランタミン，メマンチン，リバスチグミン．脳皮質の標準取込み値（SUV）比の平均値は，これらの併用薬服用の有無で差がなかった.

8　特別な集団における使用

8.1　妊婦

薬剤胎児危険度分類（Pregnancy Category）C：妊婦への投与に関して，Vizamyl が胎児に害を及ぼしうるか，及び生殖能力に影響を及ぼすかは不明である．Vizamyl に関して，生殖発生毒性試験は行われていない．Vizamyl を含む全ての放射性医薬品は，胎児に害を及ぼす可能性がある．胎児に害を及ぼす可能性は，胎児の発育段階と放射性医薬品の投与量に依存する．妊婦への Vizamyl の投与は，明らかに必要な場合に限定しなければいけない．妊娠可能な女性には，Vizamyl を投与する前に，妊娠しているかどうか確認すること.

8.3　授乳婦

フルテメタモルがヒトの乳汁中へ排泄されるかどうかは不明である．多くの薬剤がヒトの乳汁中に排泄されることから，Vizamyl 投与により乳児が放射線被曝を受ける可能性があるため，授乳婦への薬剤投与を避けるか，Vizamyl 投与後 24 時間（フッ素‐18 の 10 半減期を超える時間）は授乳を中断すること．授乳を中断する場合，投与後 24 時間の間，患者は当該期間中の母乳を回収して廃棄すると共に，代わりの乳児用栄養源（例えば，保存した母乳や粉ミルク）を使用しなければいけない.

8.4　小児への投与

Vizamyl は小児への使用を適応としていない.

8.5　高齢者への投与

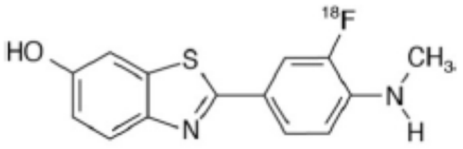
Vizamyl の臨床試験の被験者 761 例のうち，447 例（59%）は 65 歳以上であり，さらにそのうち 246 例（32%）は 75 歳以上だった．これらの被験者と若年被験者間で安全性に関する違いはみられなかった．

10　過量投与

Vizamyl の過量投与に伴う臨床結果は報告されていない．フルテメタモルが透析可能かどうか不明である．過量投与に伴う主なリスクは，被曝線量の増加に関連するものであり，長期的な発がんリスクなどである．過量投与が生じた場合は，患者の被曝線量を最小限にとどめるために，水分摂取や頻繁な排尿を勧めるべきである；介護者は患者から排泄される放射能による汚染を避けるよう注意しなければいけない．

11　組成・性状

Vizamyl は，アミロイドβ凝集体に結合する分子イメージング薬であるフルテメタモル（^{18}F）を含有しており，脳の PET 検査に用いられる．フルテメタモル（^{18}F）は化学的に，2-[3-[^{18}F]fluoro-4-(methylamino) phenyl]-6-benzothiazolol と表される．分子式は $C_{14}H_{11}{}^{18}FN_2OS$ で，分子量は 273.32 であり，以下の構造式を有する．



Vizamyl は無菌，非発熱性で，無色から微黄色の澄明な静脈内投与用の放射性の液体である．担体無添加の Vizamyl 注射液は, 1mL 当たりにフルテメタモル(18F)を検定日時で 150MBq(4.05mCi)，フルテメタモルを最大 2μg 含有している．また，Vizamyl 注射液 1mL につき，エタノール 70μL，塩化ナトリウム 9.0mg，ポリソルベート 80　4.98mg となる 0.014M リン酸緩衝液を含有している．注射液の pH は 6.0～8.5 である．

11.1　物理的特性

フッ素‐18（F 18）は 109.8 分の物理的半減期で陽電子を放出する崩壊（β＋崩壊，96.7%），及び軌道電子捕獲（3.3%）によって安定な酸素‐18 になる，サイクロトロンで製造される放射性核種である. 陽電子は電子と対消滅し, 2 つのガンマ線を発する；各ガンマ線のエネルギーは 511keV である（表 3）.

表 3：主な放射線放出データ－フッ素‐18

放射線の種類	エネルギー（keV）	存在量（%）
ガンマ線	511	193.4
陽電子	249.8	96.7

11.2　外部被曝

フッ素‐18 の点線源の空気カーマ率定数は 3.74E-17Gy×m^2/（Bq×s）である；この係数は 1cm 当たり 5.7R/hr/mCi の比ガンマ線放射定数として以前定義されていた．フッ素‐18 のガンマ線における第一半価層の鉛厚は約 6mm である．鉛シールドによって減弱されるフッ素‐18 が放出する放射線と鉛シールドの厚さとの関係を表 4 に示す．厚さ約 8cm の鉛シールドの使用により，放射線透過（つまり，被曝）が約 10,000 分の 1 まで低減することになる．

表 4：鉛シールドによる 511keV のガンマ線の減弱

鉛シールドの厚さ（cm）	減弱係数
0.6	0.5
2	0.1
4	0.01
6	0.001
8	0.0001

12　臨床薬理

12.1　作用機序

フルテメタモル（^{18}F）は脳内のアミロイド β プラークに結合し，放射性同位元素のフッ素‐18 から PET 装置で検出される陽電子の信号を発する．アミロイドβを含有するヒトの死後脳のホモジネートを用いた *in vitro* 結合試験において，フルテメタモルの解離係数（Kd）は 6.7nM だった．

ヒトの死後脳切片を用いたオートラジオグラフィー，鍍銀染色，及び免疫組織化学（抗アミロイドβモノクローナル抗体）の相関性評価により，ヒトの死後脳切片におけるフルテメタモル（^{3}H）の結合選択性が示された．

12.2　薬力学

静脈内投与後，フルテメタモル（^{18}F）はヒト血液脳関門を通過して拡散し，脳の全域で検出可能な放射線信号を放つようになる．その後，フルテメタモル（^{18}F）の脳内含量は，アミロイドβ凝集体がある皮質領域とない皮質領域とで異なる保持時間を示して，脳灌流によって減少する．本検査で陽性となる症例の脳におけるフルテメタモル（^{18}F）の時間放射能曲線は，投与後 0～30 分間に渡り継続的に上昇し，投与後少なくとも 120 分まで安定した値を示す．フルテメタモル（^{18}F）を特異的に保持している脳領域と非特異的に保持している脳領域における信号強度の違いが，画像読影の基礎を形成する［用法及び用量（2.5）参照］．

probable AD の被験者 5 例を対象に，1～4 週間の休薬期間を設けて，フルテメタモル（^{18}F）を 2 回投与（その後，それぞれ PET を実施）し，フルテメタモル（^{18}F）の分布の再現性を評価した．事前に規定した脳の皮質領域についての SUV の自動判定により半定量的に評価したところ，画像を再現できていた．

12.3　薬物動態

ヒトに 185MBq（5mCi）の Vizamyl を静脈内投与したところ，フルテメタモル（^{18}F）の血漿中濃度は投与後 20 分で約 75%低下し，投与後 180 分で約 90%低下した．撮像時期である投与後 30～120 分における血漿中のフッ素‐18 は，主にフルテメタモルの代謝物に関連するものであった．排泄は腎尿路系で約 37%（28～45%；n＝6），肝胆道系で 52%（40～65%；n＝6）であった．

13　非臨床毒性

13.1　がん原性，変異原性，受胎能に及ぼす影響

フルテメタモルのがん原性を評価するために動物試験は実施されていない．フルテメタモルは 2 つの *in vitro* 評価において，変異原性は陽性を示した：細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）とマウスリンフォーマ試験．

フルテメタモルの *in vivo* 評価において，それぞれ最高用量でも遺伝毒性を示さなかった：ラットの骨髄での小核試験（157μg/kg/day で 2 日間投与，及び 27μg/kg/day で 14 日間投与）とラット肝細胞での不定期 DNA 合成試験（39μg/kg/day）．

14　臨床試験

死後に脳を提供することに同意した終末期患者を含む，様々な認知機能の成人被験者を対象に，2 つの臨床試験（試験 1 と試験 2）で Vizamyl を評価した．両試験共に単一群で実施し，被験者は Vizamyl の投与と撮像を受けた．全ての臨床情報を盲検化した状態で，5 名の独立した読影医により画像は読影された；試験 2 の読影医は，アミロイド PET 画像について読影経験がなかった．最初は脳の CT 及び MRI 画像の参照なしで PET 画像を評価し，次に脳の CT 又は MRI 画像を参照しながら評価した．

試験 1 では終末期患者を対象に，生前に Vizamyl の PET 検査を実施し，試験期間中に死亡した患者の大脳皮質におけるアミロイド斑密度の死後評価結果を真のスタンダードとして比較した．Vizamyl の脳局所での取込みの評価を脳全域で行い，実臨床で適用される二値の結果（陽性／陰性）を返す方法で読影医によって出された読影結果を，真のスタンダードと比較した．全ての読影医は，読影に関して，対面による個別指導を読影前に受けた．*In vivo* の Vizamyl の PET 画像の読影結果と死後の全脳のアミロイド斑密度との一致率を算定するために，AD の判定に必要な病理組織学的所見としてアミロイド斑の数を利用している，the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease（CERAD）基準を改変した基準に基づき，脳全体のアミロイド斑密度の病理組織学的スコアと，Vizamyl の PET 画像の読影結果（陰性／陽性）との関係を事前に規定した（表 5）．アミロイド斑はビルショウスキー変法で染色した組織切片を用いて，顕微鏡下で数えた．脳の 8 つの領域でそれぞれ 6 枚のスライドを作製し，スライドごとに灰白質 5 視野のスコア（0～3）を平均し，さらに 6 枚のスライドのスコアを平均して各領域のスコアとし，被験者の脳全体のアミロイド斑密度スコアを決定した；スコアが 1.5 を超える領域が 1 つでもある場合，当該被験者の脳をアミロイド陽性に分類した．

表 5：脳全体及び局所的アミロイド斑スコアと Vizamyl の PET 検査結果との関係

Vizamyl の検査結果	CERAD 分類（スコア）	アミロイド斑の総数
陰性	None（0）	0
	Sparse（1）	1～5
陽性	Moderate（2）	6～19
	Frequent（3）	≧20

試験 1 では，180 例の患者が Vizamyl の投与を受け，176 例が PET 検査を受けた．患者の年齢の中央値は 82 歳（範囲：47～98 歳）で，患者の 57%が女性であった．既往歴について，44 例の患者に認知機能障害はなく，135 例は認知症であり，軽度認知障害（MCI）の患者はおらず，1 例の患者は詳細不明な自然発生の記憶喪失だった．69 例の患者が試験期間中に死亡した；68 例で大脳皮質のアミロイドの状態（43 例が陽性，25 例が陰性）を確認し，主要解析に組み入れた．Vizamyl 検査から死亡までの間隔は 0～13 箇月で，中央値は 2.6 箇月，66 例の患者は 1 年未満であり，2 例の患者は 12～13 箇月だった．剖検により，68 例中 67 例の被験者から，脳全体のアミロイド斑密度分類（表 5 の CERAD 分類）の結果が得られた：Frequent が 19 例，Moderate が 22 例，Sparse が 14 例，None が 12 例であった．

試験 2 では，先行する試験に参加した異なる認知機能状態の被験者の Vizamyl による PET 画像を用いて，Vizamyl の PET 画像の表示方法と読影に関する電子トレーニングプログラムの有効性を評価した．読影医間一致率は，真のスタンダードが得られた被験者（剖検を受けた 68 例の患者と，脳生検で正常圧水頭症が確定又は疑われる 36 例の患者），真のスタンダードが得られていない被験者（28 例の正常な認知機能を有する 55 歳以上のボランティアと，80 例の健忘型軽度認知障害（aMCI）患者，33 例の pAD 患者）と，31 例の若年健康成人の画像を用いて評価した．さらに，読影医内一致率は 29 例の画像（全体の 10%）で評価した．276 例の被験者について，年齢の中央値は 72 歳（範囲：20～95 歳）であり，136 例が女性，251 例が白人であった．

試験 1 と試験 2 において，剖検に基づく真のスタンダードが得られた患者を対象とした Vizamyl の性能特性を表 6 と表 7 に示す．剖検が実施された患者（n＝68；病理組織学的評価による判定では 43 例が陽性，25 例が陰性）に対する PET 検査の読影結果の中央値（範囲）は，的中，偽陰性，偽陽性が，対面トレーニング（試験 1）の場合でそれぞれ 59（51～61），5（3～8），3（2～14）であり，電子トレーニングプログラム（試験 2）の場合でそれぞれ 60（55～61），3（3～6），4（2～10）であった．試験 2 における様々な被験者群での画像読影の一致率を表 8 に示す．読影医間一致率の解析では，Fleiss の κ 統計量が全体で 0.83（95%信頼区間 0.79～0.86）を示し，事前に規定した成功基準（95%信頼区間の下限が 0.60 を上回る）を満たした．各読影医が患者 29 例の画像を 2 回読影したときの読影医内一致率の解析では，読影医 5 名中 1 名で 29 例全ての読影結果が一致，読影医 2 名は 1 例の画像で不一致，残る読影医 2 名は 2 例の画像で不一致であった．aMCI 患者 8 例の画像を用いた読影医内一致率については，読影医 5 名全員が全ての画像で完全に一致した．

表 6：読影トレーニング方法別の剖検実施患者での Vizamyl の感度・特異度（n＝68）

検査性能		対面トレーニング（試験 1）	電子トレーニング（試験 2）
感度（%）	中央値	88	93
	読影医 5 名での範囲	81～93	86～93
特異度（%）	中央値	88	84
	読影医 5 名での範囲	44～92	60～92

表 7：読影トレーニング方法別の剖検実施患者での Vizamyl 検査結果（n＝68）

		対面トレーニング（試験 1）					電子トレーニング（試験 2）				
		読影医					読影医				
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
剖検実施患者の全検査（n＝68 [a]）	的中	57	60	51	59	61	58	61	61	55	60
	偽陰性	8	5	3	3	5	3	3	4	3	6
	偽陽性	3	2	14	5	2	7	4	3	10	2

a. 病理組織学的結果に基づくと 43 例が陽性，25 例が陰性

表 8（試験 2）：Vizamyl の検査陽性の中央値と画像読影結果の再現性

認知と真のスタンダード（TS）による被験者群	**陽性画像 N** [a]	Kappa（95%CI）	読影医間で一致した画像数		
			3/5 名の読影医で一致	4/5 名の読影医で一致	5/5 名の読影医で一致
全 276 被験者	139	0.83（0.79，0.86）	5	14	81
TS ありの全被験者, n＝104（剖検 68，生検 36）	58	0.74（0.68，0.80）	6	24	70
TS なしの全被験者，n＝172	76	0.88（0.83，0.92）	5	8	87
pAD，n＝63（TS あり [b] 30 ; TS なし 33）	47	0.88（0.80，0.96）	3	6	90
aMCI，n＝80（TS あり 0）	45	0.89（0.82，0.96）	4	7	89
認知機能が正常で，TS なしの高齢者，n＝28	2	0.46（0.34，0.57）	4	14	82
認知機能が正常で，TS あり [c]，（n＝21）	10	0.64（0.5，0.77）	5	38	57
TS ありのその他の認知症（non-AD），n＝53 [d]	27	0.71（0.63，0.80）	8	25	68

a. 1 列目に記載した被験者群において，5 名の読影医が陽性と判定した数の中央値を示す

b. 剖検による TS が 30 例

c. 剖検による TS が 21 例，生検による TS が 0 例

d. 剖検を受けた 17 例，及び生検により TS を得た 36 例中 5 例は，臨床診断では pAD に分類されなかった

pAD：臨床的にほぼ確実に AD，aMCI：健忘型軽度認知障害，高齢者：55 歳以上

16　包装／貯法及び取扱い

16.1　包装方法

Vizamyl は, 10mL 又は 30mL のガラス製マルチドーズバイアルに, それぞれ 1～10mL 及び 1～30mL が充填されて供給される．各バイアルは，適切な放射線遮蔽用容器に収められている．検定日時におけるフルテメタモル（^{18}F）の濃度は，150MBq/mL（4.05mCi/mL）である．

充填量可変の 10mL 無菌マルチドーズバイアル：NDC 17156-067-10
充填量可変の 30mL 無菌マルチドーズバイアル：NDC 17156-067-30

16.2　貯法

Vizamyl は 2～30℃（36～86 ºF）で保存すること．本品は防腐剤を含んでいない．Vizamyl は放射線シールド内で保存すること. 製品ラベルに記載された有効期限後に Vizamyl を使用しないこと.

16.3　取扱い

Vizamyl を希釈してはならない．本剤は，米国原子力規制委員会又は当該委員会と合意締結した州（Agreement State）の規制当局により許可された者が使用すること.

17　患者カウンセリング情報

患者が以下のような場合は，医療提供者に知らせるよう，患者に指示すること：

- 妊娠又は授乳中である
- 以前，Vizamyl 又はポリソルベート 80 を含む何らかの成分で反応を示したことがある
- 腎機能又は肝機能が低下している

Vizamyl（フルテメタモル（^{18}F）注射液）投与前後は水分摂取量を増やし，Vizamyl 投与後 24 時間は頻繁に排尿するよう，患者に指示すること.

製造販売元：GE Healthcare, Medi-Physics,Inc., Arlington Heights, IL 60004 U.S.A.

Vizamyl は General Electric Company 及びその系列会社の商標である.
GE 及び GE Monogram は，General Electric Company の商標である.

© 2016 General Electric Company－不許複製・禁無断転載
43-1067C
2017 年 2 月改訂

1.6.2.2 EU の添付文書

1.6.2.2.1 EU の添付文書の原文

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.
See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VIZAMYL 400 MBq/mL solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of solution for injection contains 400 MBq of flutemetamol (^{18}F) at reference date and time.

The activity per vial may range from 400 MBq to 4000 MBq or from 400 MBq to 6000 MBq at the reference date and time.

Fluorine (^{18}F) decays to stable oxygen (^{18}O) with a half-life of approximately 110 minutes by emitting a positron radiation of 634 keV, followed by photonic annihilation radiation of 511 keV.

Excipient(s) with known effect:
Each mL of solution contains 55.2 mg of ethanol and 4.1 mg of sodium.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.
Clear, colourless to slightly yellow solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

This medicinal product is for diagnostic use only.

VIZAMYL is a radiopharmaceutical medicinal product indicated for Positron Emission Tomography (PET) imaging of β-amyloid neuritic plaque density in the brains of adult patients with cognitive impairment who are being evaluated for Alzheimer's disease (AD) and other causes of cognitive impairment. VIZAMYL should be used in conjunction with a clinical evaluation.

A negative scan indicates sparse or no plaques, which is not consistent with a diagnosis of AD. For the limitations in the interpretation of a positive scan, see sections 4.4 and 5.1.

4.2 Posology and method of administration

A PET scan with flutemetamol (^{18}F) should be requested by clinicians experienced in the clinical management of neurodegenerative disorders.

VIZAMYL images should only be interpreted by readers trained in the interpretation of PET images with flutemetamol (^{18}F). A recent co-registered Computed Tomography (CT) scan or Magnetic Resonance (MR) scan of the patient to obtain a fused PET-CT or PET-MR image is recommended in cases of uncertainty about the location of grey matter and of the grey/white matter border in the PET scan (see section 4.4 Interpretation of VIZAMYL images).

Posology

Adults
The recommended activity for an adult is 185 MBq of flutemetamol (^{18}F) administered intravenously (as a bolus within approximately 40 seconds). The volume of the injection should be not less than 1 mL and not more than 10 mL.

Special populations
Extensive dose-range and adjustment studies with the medicinal product in normal and special populations have not been performed. The pharmacokinetics of flutemetamol (^{18}F) in patients with renal or hepatic impairment has not been characterised.

Elderly patients
No dose adjustment is recommended based on age.

Renal and hepatic impairment
VIZAMYL has not been studied in patients with significant renal or hepatic impairment. Careful consideration of the activity to be administered is required since an increased radiation exposure is possible in these patients (see section 4.4).

Paediatric population
There is no relevant use of VIZAMYL in the paediatric population.

Method of administration
VIZAMYL is for intravenous use.

The activity of flutemetamol (^{18}F) has to be measured with a dose calibrator immediately prior to injection.

Injection of VIZAMYL through a short intravenous catheter (approximately 12.5 cm or less) minimises the potential for adsorption of the active substance to the catheter.

VIZAMYL is for multidose use. It must not be diluted.

The dose is administered by intravenous bolus injection within approximately 40 seconds. If using an intravenous line, follow the injection with an intravenous flush of 5 mL to 15 mL of sterile sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to ensure full delivery of the dose.

The injection of flutemetamol (^{18}F) must be intravenous in order to avoid irradiation as a result of local extravasation, as well as imaging artefacts.

Image acquisition
VIZAMYL images should be acquired starting 90 minutes after injection, using a PET scanner in 3D mode with appropriate data corrections. Position the patient supine with the patient's brain (including the cerebellum) within a single field of view. The patient's head should be tilted so that the anterior commissure-posterior commissure (ACPC) plane is at right angles to the bore-axis of the PET scanner with the head positioned in a suitable head support. Reducing head movement with tape or other flexible head restraints may be employed.

Iterative or filtered back projection reconstruction is recommended with a slice thickness of 2 to 4 mm, and an axial matrix size of 128 x 128 with pixel sizes of approximately 2 mm. Where a post- smoothing filter may be applied with a full width half maximum (FWHM) of not more than 5 mm, the filter FWHM should be chosen to optimize the signal-to-noise ratio while preserving the sharpness of the reconstructed image. The scan duration should typically be 20 minutes.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Potential for hypersensitivity or anaphylactic reactions
If hypersensitivity or anaphylactic reactions occur, the administration of the medicinal product must be discontinued immediately and intravenous treatment initiated, if necessary. To enable immediate action in emergencies the necessary medicinal products and equipment such as endotracheal tube and ventilator must be readily available.

Individual benefit/risk justification
For each patient, the radiation exposure must be justified by the likely benefit. The activity administered should, in every case, be as low as reasonably achievable to obtain the required diagnostic information.

Renal /Hepatic impairment
Careful consideration of the benefit risk ratio in these patients is required since an increased radiation exposure is possible. Flutemetamol (^{18}F) is excreted largely through the hepatobiliary system and patients with hepatic impairment have the potential of increased radiation exposure. See section 4.2.

Paediatric population
For information on the use in the paediatric population, see sections 4.2 or 5.1.

Interpretation of VIZAMYL images
VIZAMYL images should only be interpreted by readers trained in the interpretation of PET images with flutemetamol (^{18}F). A negative scan indicates none or a sparse density of cortical β-amyloid neuritic plaques. A positive scan indicates a moderate to frequent density. Image interpretation errors in the estimation of brain β-amyloid neuritic plaque density, including false negatives and false positives, have been observed.

PET images should be read using a Sokoloff, Rainbow or Spectrum colour scale. The reader should compare the cortical grey matter signal intensity to the maximum white matter signal intensity. The images should be viewed in a systematic manner (Figure 1) starting at the level of pons (p) and scrolling up through
- The frontal lobes and anterior cingulate (**f**, **ac**, axial review)
- Posterior cingulate and precuneus (**pc**, sagittal review)
- Temporo-parietal aspects including Insula (**in**, axial review and **tp-in**, coronal review)
- Lateral temporal lobes (**lt**, axial review)
- Striatal region (**s**, axial review)

Interpretation of the images is performed visually by comparing the activity in cortical grey matter with activity in adjacent cortical white matter.

- A region is considered as having a negative (normal) pattern if the tracer signal in cortical regions is low (i.e. distinctly lower signal intensity compared with adjacent white matter and similar in intensity to the grey matter-rich regions of the cerebellum). Signal will not be completely absent in grey matter regions of the images, as white matter binding in adjacent regions will bleed into the grey matter regions due to PET partial volume resolution effects.
- A region is considered positive (abnormal) if the tracer signal in cortical regions appears high (i.e., approximately at the same or higher signal intensity as adjacent white matter and greater than the grey matter-rich regions of the cerebellum).
- If any one of these regions is clearly positive (abnormal) then the image should be classified as positive (abnormal). Otherwise it should be classified as negative (normal).

Atrophy may be present in many areas of the brain and may render image interpretation more difficult as loss of grey matter will result in reduced tracer uptake making a positive scan more difficult to recognise. It is strongly recommended to review MR or CT images when available to aid interpretation of the VIZAMYL image, especially when atrophy is suspected.

Figure 1
VIZAMYL PET cases showing examples of negative flutemetamol (^{18}F) PET scan (left) and positive scan (right). Axial view (first row), sagittal view (second row) and coronal view (third row) are displayed.

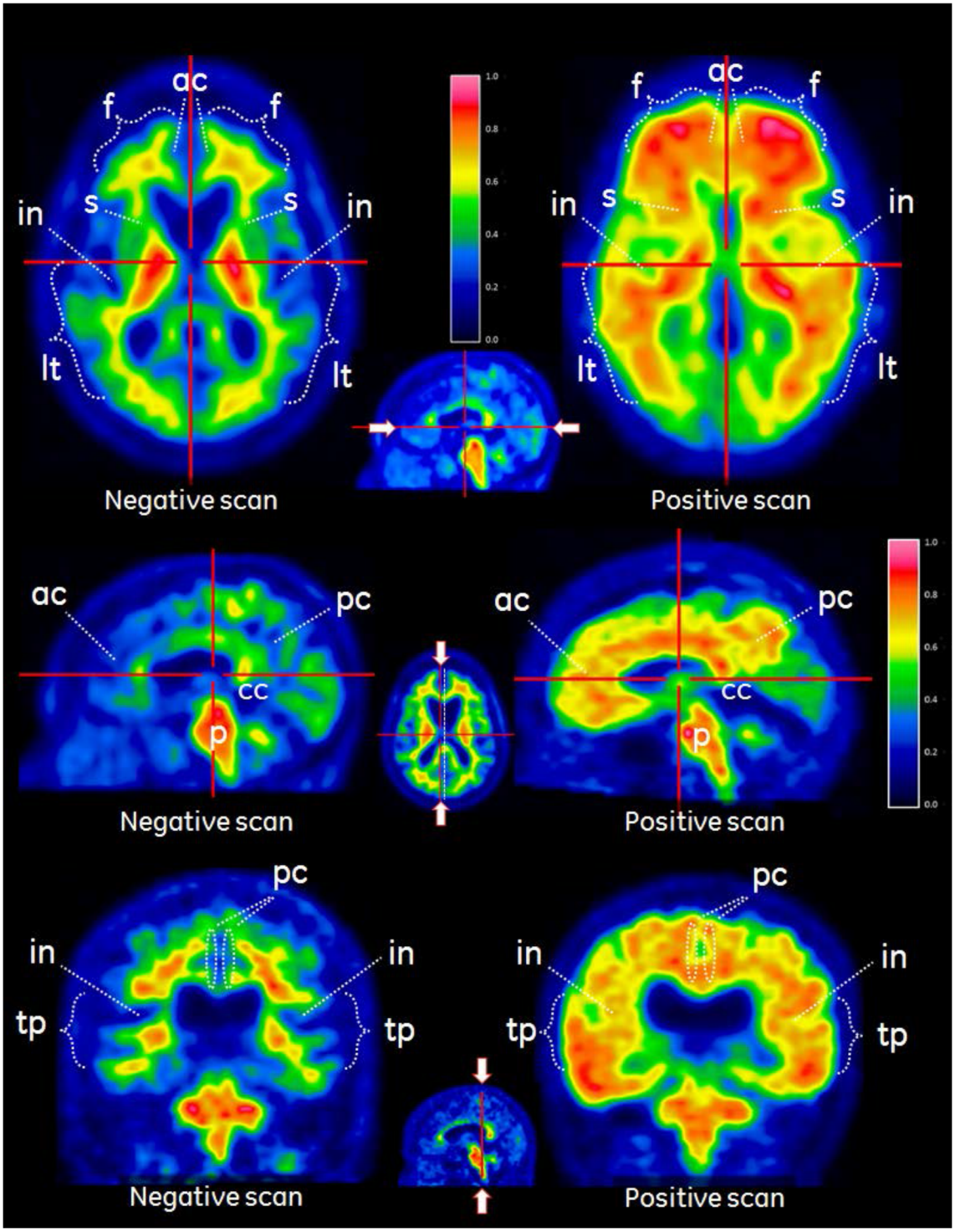


Figure 1. Axial (a), Sagittal (b) and coronal (c) views of a negative and positive flutemetamol (^{18}F) scans (left and right respectively). The negative images show a sulcal/gyral white matter pattern. The sulcal and gyral pattern is not discernible in the positive images on the right. Note that the intensity is higher (> 60% of max) in the grey matter regions of the positive images compared to the negative images and that the intensity radiates to a sharply defined convex edge in the lateral aspects. The negative images show a tapered intensity to the periphery of the tissue. Note also the medial regions where higher levels of intensity in the grey matter are seen in the positive images on the right.
Key: Grey matter - **f** frontal and **ac** anterior cingulate, **pc** posterior cingulate and precuneus, **lt** lateral temporal, **tp** temporo-parietal and **in** insula and and **s** striatum. White matter - **p** pons and **cc** corpus callosum.

Limitations of use
A positive scan does not independently establish a diagnosis of AD or other cognitive disorder since neuritic plaque deposition in grey matter may be present in asymptomatic elderly patients and some neurodegenerative dementias (Alzheimer's disease, but also Lewy body dementia and Parkinson's disease dementia).

For the limitations of use in patients with mild cognitive impairment (MCI), see section 5.1.

The efficacy of flutemetamol (^{18}F) for predicting development of AD or monitoring response to therapy has not been established (see section 5.1).

Some scans may be difficult to interpret due to image noise, atrophy with a thinned cortical ribbon or image blur, which could lead to interpretation errors. For cases in which there is uncertainty about the location of grey matter and of the grey/white matter border on the PET scan, and a co-registered recent CT or MR image is available, the interpreter should examine the fused PET-CT or PET-MR image to clarify the relationship of the PET radioactivity and the grey matter anatomy.

After the procedure
Close contact with infants and pregnant women should be restricted during the initial 24 hours following the injection.

Specific warnings
This medicinal product contains (7 vol %) of ethanol (alcohol), i.e. up to 552 mg (approximately 0.7 mL) per dose. This amount may be harmful for those suffering from alcoholism. To be taken into account in pregnant or breast-feeding women and high-risk groups such as patients with liver disease or epilepsy.

This medicinal product contains up to 1.8 mmol (or 41 mg) sodium per dose; this may need to be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

For precautions with respect to environmental hazard see section 6.6.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic drug-drug interaction studies have not been performed in patients to establish the extent, if any, to which concomitant medicinal products may alter VIZAMYL image results.

No *in vivo* interaction studies have been performed.

In vitro binding studies have not shown interference of flutemetamol (^{18}F) binding to β-amyloid plaques in the presence of other common medicinal products taken by AD patients.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
When an administration of radiopharmaceuticals to a woman of childbearing potential is intended, it is important to determine whether or not she is pregnant. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise. If in doubt about her potential pregnancy (if the woman has missed a period, if the period is irregular, etc.), alternative techniques not using ionising radiation (if there are any) should be offered to the patient.

Pregnancy
No studies have been conducted in pregnant women. No animal studies have been conducted to investigate the reproductive effects of flutemetamol (^{18}F) (see section 5.3).
Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation dose to the foetus. Only essential investigations should therefore be carried out during pregnancy, when the likely benefit far exceeds the risk incurred by the mother and foetus.

Breast-feeding
It is not known whether flutemetamol (^{18}F) is excreted in human milk during breast-feeding. Before administering radiopharmaceuticals to a mother who is breast-feeding, consideration should be given to the possibility of delaying the administration of radionuclide until the mother has ceased breast-feeding, and to the most appropriate choice of radiopharmaceuticals, bearing in mind the secretion of activity in breast milk. If the administration is considered necessary, breast-feeding should be interrupted for 24 hours and the expressed feeds discarded.

Close contact with infants should be restricted during the initial 24 hours following injection.

Fertility
No studies on fertility have been performed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

VIZAMYL has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

- However, VIZAMYL may cause transient dizziness and vertigo. Therefore, following the administration of VIZAMYL, patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities until these effects have completely disappeared.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The overall safety profile of VIZAMYL is based on data from its administrations to 761 subjects.

Tabulated list of adverse reactions
The frequencies of adverse reactions are defined as follows:
Very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

The following adverse reactions are listed in the Table 1 below:

Table 1 List of adverse reactions

System Organ Class	Common	Uncommon
Immune system disorders		Anaphylactoid reaction
Psychiatric disorders		Anxiety
Nervous system disorders		Dizziness Headache Hypoaesthesia Hypotonia Dysgeusia Tremor
Eye disorders		Eye swelling
Ear and labyrinth disorders		Vertigo
Cardiac disorders		Palpitations
Vascular disorders	Flushing	Pallor
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea Hyperventilation Throat irritation
Gastrointestinal disorders	Nausea	Dyspepsia Abdominal discomfort Oral discomfort Vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders		Facial hypoaesthesia Pruritus Rash Skin tightness Swelling face
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Back pain Muscle tightness Musculoskeletal pain
Reproductive system and breast disorders		Erectile dysfunction
General disorders and administration site conditions	Chest discomfort	Feeling hot Asthenia Fatigue Feeling abnormal Feeling cold Infusion site pain Oedema Pyrexia
Investigations	Increased blood pressure	Blood glucose decreased Blood lactate dehydrogenase increased Neutrophil count increased Respiratory rate increased

Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects. The effective dose is approximately 5.9 mSv when the maximal recommended activity of 185 MBq of flutemetamol (^{18}F) is administered. These adverse events are expected to occur with low probability.

Description of selected adverse reactions

The following adverse reactions may occur as symptoms and signs of a hypersensitivity reaction to VIZAMYL or any of its excipients (see section 6.1): eye/face swelling, pallor, dyspnoea, throat irritation, vomiting, rash, pruritus, skin tightness, chest tightness (see also section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Due to the small quantity of flutemetamol (^{18}F) in each dose, overdose is not expected to result in pharmacological effects. In the event of administration of a radiation overdose, the absorbed dose to the patient should be reduced where possible by increasing the elimination of the radionuclide from the body by frequent micturition and defecation. It might be helpful to estimate the effective dose that was applied.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: diagnostic radiopharmaceutical, central nervous system,
ATC code: V09AX04

Mechanism of action
Flutemetamol (^{18}F) binds to β-amyloid neuritic plaques in the brain.
In vitro, flutemetamol (^{18}F) binds to β-amyloid neuritic plaques in the brain, with negligible binding to neurofibrillary tangles. Data suggest that flutemetamol (^{18}F) is able to label cored and diffuse amyloid β deposits and neuritic plaques. There is no evidence of flutemetamol (^{18}F) binding to soluble forms of Abeta.

In vivo, quantitative correlation was assessed in end-of-life patients between flutemetamol (^{18}F) uptake in cortical grey matter and the total β-amyloid burden in autopsied samples using 4G8 anti-amyloid antibody that stains β-amyloid found in both neuritic and diffuse plaques. *In vivo*, flutemetamol (^{18}F) can detect β-amyloid diffuse plaques when they are frequent. The *in vivo* binding of flutemetamol (^{18}F) to other β-amyloid structures or other brain structures or receptors remains unknown.

Pharmacodynamic effects
At the low concentrations present in VIZAMYL, flutemetamol (^{18}F) has no detectable pharmacodynamic activity.

Brain uptake and distribution of flutemetamol (^{18}F) were not evaluated in a specific study aimed to evaluate pharmacodynamics. In two similar studies of biodistribution and a phase II clinical study, mean quantitative uptake values in PET images differed between pAD and HV subjects in most examined areas of the brain.

Clinical efficacy
A pivotal study in 68 end-of-life patients was aimed at establishing the diagnostic performance of flutemetamol (^{18}F) to detect the cortical neuritic plaque density. The PET results were compared with the neuritic plaque density measured on sections of eight predefined brain regions at the patient's autopsy. The histopathology regions included, but were not restricted to the CERAD regions. The cognitive status of the patients was not determined. In the 68 patients, a blinded visual patient-level PET read by 5 blinded readers resulted in a majority read sensitivity of 86% (95% CI: 72% to 95%) and specificity 92% (95% CI: 74% to 99%).

Sensitivity and specificity to estimate β-amyloid deposition of flutemetamol (^{18}F) was further investigated in one additional study, in which a different set of 5 electronically-trained blinded readers interpreted images from the same 68 patients followed to autopsy in the pivotal study. Histopathology from the pivotal study was used. The majority read sensitivity and specificity were 93% (95% CI: 81% to 99%) and 84% (95% CI: 64% to 96%), respectively.

In a re-reading study that increased the patient population of the pivotal study to include 38 additional autopsied patients (i.e., 106 in total), sensitivity and specificity for detection of moderate-frequent β-amyloid neuritic plaque density in the primary analysis were 91% (95% CI: 82% to 96%) and 90% (95% CI: 74% to 98%), respectively, based on the majority read (i.e., the image interpretation reached by at least 3 of the 5 readers after electronic training). In a secondary analysis that used a standard of truth based on the region of maximum neuritic plaque involvement in the 3 neocortical regions originally recommended by CERAD, sensitivity was 92% (95% CI: 83% to 97%), and specificity was 88% (95% CI: 71% to 97%).

In a longitudinal study, 232 patients clinically diagnosed with amnestic mild cognitive impairment (aMCI), underwent baseline flutemetamol (^{18}F) PET scans, and were followed for 36 months to evaluate the relationship between flutemetamol (^{18}F) imaging and changes in diagnostic status. 98 (42%) of the 232 patients had abnormal (positive) flutemetamol (^{18}F) scans. Of the 232 patients enrolled, 224 had at least one post-scan review by the independent committee and were included in the analysis. At the 36-month follow-up, 81 (35%) converted to clinical AD. Of the 97 aMCI patients who had a positive PET scan and at least one committee assessment, 52 (54%) were classified clinically as converted to clinical AD after 36 months compared to 29 (23%) of 127 who had a negative scan and at least one committee assessment. At 36 months, sensitivity of flutemetamol (^{18}F) scans for predicting conversion from aMCI to AD in 81 converters was 64 % (95% CI: 54% to 75 %), specificity in 143 non-converters was 69% (95% CI: 60% to 76 %). Based on the majority read, the positive and negative likelihood ratios were 2.04 and 0.52 respectively. The design of this study does not allow estimating the risk of MCI progression to clinical AD.

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with flutemetamol (^{18}F) in all subsets of the paediatric population as the disease or condition for which the specific medicinal product is intended only occurs in adults (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution
Flutemetamol (^{18}F) is distributed throughout the body within several minutes of injection. After 20 minutes approximately 20 % of the active compound flutemetamol (^{18}F) remains in the circulation, falling to 10 % at 180 minutes.

Organ uptake
Maximal flutemetamol (^{18}F) brain uptake of approximately 7% of an injected dose occurs within two minutes of administration. This is followed by rapid clearance from the brain in the first 90 minutes (the recommended time to start scanning), followed by more gradual clearance. The five organs/tissues with the highest cumulated activities were the wall of the small intestines, liver, urinary bladder wall, wall of the upper large intestine and the wall of the gallbladder.

Healthy controls show low levels of flutemetamol (^{18}F) retention in cerebral cortex. The highest level of uptake is in pons and other white matter regions. In AD patients, cortical regions and striatal regions show significantly greater uptake compared to cortical regions in controls. In AD patients, as in controls, there is high retention in pons and other white matter areas.

The biophysical basis of the white matter retention of flutemetamol (^{18}F) in the living human brain has not been definitively explained. It is hypothesized that solubility of the radiopharmaceutical in the lipid content of brain tissues may contribute to white matter retention.

Elimination and half-Life
Flutemetamol (^{18}F) is rapidly cleared from circulation (through the intestinal and urinary tracts). At 20 minutes post-injection, 75% of the radioactivity in plasma was present as polar metabolites. At 180 minutes, 90% of the radioactivity was present in plasma in the form of polar metabolites. Elimination of flutemetamol (^{18}F) is approximately 37% renal and 52% hepatobiliary. The apparent elimination half-life is 4.5 hours whereas the radioactive half-life of flutemetamol (^{18}F) is 110 minutes.

Renal/hepatic impairment
The pharmacokinetics in patients with renal or hepatic impairment have not been characterised.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology and repeated dose toxicity.

Flutemetamol (^{18}F) was positive in *in vitro* genotoxicity tests in bacteria and mammalian cells but negative in three different *in vivo* studies with sufficiently high doses. Any clinically relevant mutagenic potential is therefore considered highly unlikely.

No carcinogenicity and reproductive toxicology studies have been performed with flutemetamol (^{18}F).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
Ethanol, anhydrous
Polysorbate 80
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Disodium hydrogen phosphate dodecahydrate
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Eight hours from the reference date and time.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.
Storage of radiopharmaceuticals should be in accordance with national regulation on radioactive materials.

6.5 Nature and contents of container

VIZAMYL is supplied in 10-mL and 15-mL Type I glass vials with halobutyl rubber stoppers and aluminium seals.

Pack size
One multidose vial of 10-mL capacity contains 1 to 10 mL of solution, corresponding to 400 to 4000 MBq at reference date and time.

One multidose vial of 15-mL capacity contains 1 to 15 mL of solution, corresponding to 400 to 6000 MBq at reference date and time.

Not all pack sizes may be marketed.

As a result of the manufacturing process some vials are distributed with punctured rubber stoppers.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Withdrawals should be performed under aseptic conditions. The vials must not be opened before disinfecting the stopper. The solution should then be withdrawn via the stopper, using either a single- dose syringe fitted with suitable protective shielding and a disposable sterile needle, or an authorised automated application system. If the integrity of the vial is compromised, the medicinal product should not be used.

General warning
Radiopharmaceuticals should be received, used and administered only by authorised persons in designated clinical settings. Their receipt, storage, use, transfer and disposal are subject to the regulations and/or appropriate licences of the competent official organisation.

Radiopharmaceuticals should be prepared in a manner that satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. Appropriate aseptic precautions should be taken.

VIZAMYL is a radioactive medicinal product that emits positrons, which annihilate with electrons to produce gamma rays, and must be handled with safety measures to minimise radiation exposure to clinical personnel and patients. VIZAMYL should be used by, or under the control of, physicians who are qualified by specific training and experienced in the safe use and handling of radionuclides, and whose experience and training have been approved by the appropriate government agency authorised to license the use of radiopharmaceuticals. To minimise radiation dose to the bladder, encourage hydration before and after VIZAMYL administration in order to permit frequent voiding. Encourage the patient to void prior to and following imaging with VIZAMYL, and frequently thereafter for the next 24 hours.

If at any time in the preparation of this product the integrity of the vial is compromised, it should not be used.

Administration procedures should be carried out in a way to minimise risk of contamination of the medicinal product and irradiation of the operators. Adequate shielding is mandatory.

The administration of radiopharmaceuticals creates risks for other persons from external radiation or contamination from spills of urine, vomiting etc. Radiation protection precautions in accordance with national regulations must be taken.

Disposal
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GE Healthcare Limited
Amersham Place
Little Chalfont
Buckinghamshire HP7 9NA
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

22 August 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

<{MM/YYYY}>

11. DOSIMETRY

Table 2 below shows the dosimetry as calculated using the OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **IN**ternal **D**ose **A**ssessment/**E**xponential **M**odeling) software. The estimated absorbed radiation doses for adults following intravenous injection of VIZAMYL are shown in Table 2. Values were calculated assuming emptying of the urinary bladder at 3.5-hour intervals and human biodistribution data using OLINDA/EXM software.

Table 2 Estimated radiation absorbed doses from intravenous injection of VIZAMYL (adults)

Organ/Tissue	**Dose absorbed per activity administered [mGy/MBq]**
Adrenal	0.013
Brain	0.011
Breasts	0.005
Gallbladder	0.287
Heart	0.014
Kidneys	0.031
Liver	0.057
Lower large intestine wall	0.042
Lungs	0.016
Muscles	0.009
Osteogenic cells	0.011
Ovaries	0.025
Pancreas	0.015
Red marrow	0.013
Skin	0.005
Small intestine	0.102
Spleen	0.015
Stomach	0.012
Testes	0.008
Thymus	0.006
Thyroid	0.006
Upper large intestine	0.117
Bladder	0.145
Uterus	0.025
Remaining organs	0.012
Effective dose (mSv/MBq)	**0.032**

The adult effective dose resulting from the administration of a maximal recommended activity of 185 MBq dose for an adult weighing 70 kg is approximately 5.9 mSv. For an administered activity of 185 MBq the typical radiation dose to the target

organ (brain) is 2.0 mGy. If a CT scan is simultaneously performed as part of the PET procedure, exposure to ionising radiation will increase in an amount dependent on the settings used in the CT acquisition.

For an administered activity of 185 MBq the typical radiation doses delivered to the critical organs, gallbladder, urinary bladder wall, upper large intestine wall, lower large intestine wall, small intestine and liver are 53.1 mGy, 26.8 mGy, 21.6 mGy, 7.8 mGy, 18.9 mGy and 10.5 mGy, respectively.

12. INSTRUCTIONS FOR PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

Method of preparation
The package must be checked before use and the activity measured using a dose calibrator.

See special handling precautions in section 6.6.

Flutemetamol (^{18}F) must not be diluted.

Quality control
The solution should be inspected visually prior to use. Only clear solutions, free of visible particles should be used.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements (see section 6.6).

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1.6.2.2.2　EU の添付文書の和訳

▼本剤はモニタリング強化（additional monitoring）対象の医薬品である．新たな安全性情報を迅速に同定することとなる．医療従事者は副作用の疑いを全て報告することが求められる．副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること．

1.　医薬品名

VIZAMYL 400MBq/mL 注射液

2.　成分及び含量

検定日時において，注射液 1mL 当たり 400MBq のフルテメタモル（^{18}F）を含有している．

検定日時において，1 バイアル当たり 400～4000MBq 又は 400～6000MBq の放射能を有する．

フッ素（^{18}F）は，511keV の消滅放射線を放つ 634keV の陽電子を放出して崩壊し，約 110 分の半減期で安定な酸素（^{18}O）になる．

影響が既知の添加剤：
溶液 1mL 当たり，エタノール 55.2mg 及びナトリウム 4.1mg を含有している．
全添加剤については 6.1 項を参照すること．

3.　剤形

注射剤.
無色から微黄色の澄明な液.

4.　臨床に関する詳細

4.1　効能・効果

本品は診断用医薬品である．

VIZAMYL は，アルツハイマー病（AD）又はそれ以外の原因による認知機能障害が疑われる成人患者において，脳のアミロイド β プラークの密度を推定するためのポジトロン断層撮影（PET）用放射性医薬品である．VIZAMYL は臨床評価と合わせて使用されなければいけない．

陰性の結果は，検査時点においてプラークがない，又はわずかに存在することを意味し，AD と診断することが相応しくない. 陽性の結果の解釈に関する制限は, 4.4 項と 5.1 項を参照すること．

4.2　用法・用量

フルテメタモル（^{18}F）の PET 検査は，神経変性疾患の臨床管理経験を有する医師により依頼されなければいけない．

VIZAMYL の画像は，フルテメタモル（^{18}F）の PET 画像の読影に関する訓練を受けた読影医によって読影されなければいけない．PET 画像で灰白質の位置や灰白質と白質の境界が不明瞭な場合に備えて，コンピューター断層撮影（CT）画像又は磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）画像とのフュージョン画像を得るために，直近の CT 又は MRI の画像を記録しておくことが推奨される（4.4 項　VIZAMYL の画像読影参照）．

用量

成人

成人に対する推奨用量は，フルテメタモル（^{18}F）185MBq の静脈内投与（約 40 秒以内にボーラス投与）である．投与液量は 1mL 以上 10mL 未満でなければいけない．

特別な集団

健康成人及び特別な集団での本剤の広範な用量反応試験及び用量設定試験は実施されていない．また，腎機能障害又は肝機能障害を有する患者でのフルテメタモル（^{18}F）の薬物動態は明らかになっていない．

高齢者

年齢に応じた用量調整は推奨されていない．

腎機能障害患者及び肝機能障害患者

VIZAMYL について，重大な腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を対象とした試験は実施されていない．これらの患者では放射線被曝が増加する可能性があるため，投与量を慎重に検討する必要がある（4.4 項参照）．

小児

小児での VIZAMYL の適応はない．

投与方法

VIZAMYL は静脈内投与用である．

投与直前にドーズキャリブレーターを用いてフルテメタモル（^{18}F）の放射能量を測定しなければならない．

短い静脈注射用カテーテル（約 12.5cm 以下）を用いて VIZAMYL の投与を行うことで，カテーテルへの有効成分吸着の可能性を最小限に抑えることができる．

VIZAMYL はマルチドーズ製品である．希釈してはならない．

約 40 秒以内に本剤を静脈内にボーラス投与する．静脈ラインを使用する場合は，確実に全量を投与するために，本剤投与後，5～15mL の滅菌済み 9mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム注射液で静脈内にフラッシュすること．

画像のアーチファクトや放射線被曝の原因となる局所の血管外漏出が生じないように，フルテメタモル（^{18}F）を静脈内投与しなければならない．

画像収集

VIZAMYL の画像は，PET 装置を用いて，適切なデータ補正を設定した 3D モードにより，投与後 90 分から収集しなければいけない．一視野に脳（小脳を含む）が収まるように，患者を仰臥位にセッティングすること．前交連と後交連を結ぶ面（ACPC）が PET 装置のボア軸に直交するように，適宜，ヘッドサポートを用いて頭の角度を調整すること．テープ又はほかの柔らかなヘッドレストを用いて，頭の動きを軽減させてもよい．

スライス厚 2～4mm，ピクセルサイズ約 2mm の 128×128 のマトリクスサイズによる逐次再構成法又はフィルター補正逆投影法での画像再構成が推奨される．5mm 以下の半値幅（FWHM）の平滑化フィルター（post-smoothing filter）を適用する場合，フィルターの FWHM は再構成画像の鮮明さを保ちつつ，S/N 比が最適となるように選択しなければならない．収集時間は，通常 20 分である．

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載された添加物のいずれかに対する過敏症を有する患者．

4.4　重大な注意及び使用上の注意

過敏症又はアナフィラキシー反応の可能性

過敏症又はアナフィラキシー反応が生じた場合，本剤の投与を直ちに中止し，必要に応じて経静脈治療を開始すること．緊急時に直ちに対処できるように，必要となる医薬品，及び気管内チューブや人口呼吸器のような医療機器を事前に準備すること．

個人のベネフィット／リスクの正当性

各患者にとって，期待されるベネフィットによって，放射線被曝が正当化されなければならない．全ての場合において，必要な診断情報が得られる最低限の投与量とすべきである．

腎／肝機能障害患者

放射線被曝の増加の可能性があるため，これらの患者におけるベネフィット・リスク比を慎重に検討する必要がある．フルテメタモル（^{18}F）は肝胆道系を通じて多く排出されることから，肝機能障害を有する患者では放射線被曝が増加する可能性がある．4.2 項を参照すること．

小児

小児における使用情報は，4.2 項又は 5.1 項を参照すること．

VIZAMYL の画像読影

VIZAMYL の画像は，フルテメタモル（^{18}F）の PET 画像の読影に関する訓練を受けた読影医によって読影されなければならない．陰性の結果は，皮質にアミロイドβプラークがない，又はわずかに存在することを意味する．陽性の結果は，アミロイドβプラークの密度が中等度から高度であることを意味する．脳内アミロイドβプラークの密度の推定において，偽陰性と偽陽性を含む読影エラーが観察されている．

Sokoloff，Rainbow 又は Spectrum といったカラースケールを用いて PET 画像を読影しなければならない．読影医は，大脳皮質（灰白質）の信号強度と，白質の最高信号強度を比較しなければならならい．脳橋（p）の位置の観察から始めて，下記の位置までスクロールし，体系的（図 1）に画像を観察しなければならない．

－　前頭葉及び前帯状皮質（**f**，**ac**，横断面での評価）
－　後帯状皮質及び楔前部（**pc**，矢状断面での評価）
－　島を含む側頭頭頂葉（**in**，横断面での評価，及び **tp-in**，冠状断面での評価）
－　外側側頭葉（**lt**，横断面での評価）
－　線条体領域（**s**，横断面での評価）

画像の読影は，大脳皮質（灰白質）と隣接する白質の放射能を比較することで視覚的に行われる．

－　皮質領域の信号強度が低ければ，当該領域は陰性（正常）だと考えられる（つまり，隣接する白質と比較して明らかに信号強度が低く，また，小脳の灰白質が豊富な領域と信号強度が類似している）．PET が持つ部分容積効果により，隣接する白質の信号が灰白質領域に及ぶため，画像の灰白質領域における信号が完全に消失することはない．
－　皮質領域の信号強度が高ければ，当該領域は陽性（異常）と考えられる（つまり，隣接する白質と信号強度がほぼ同等又はより高く，また，小脳の灰白質が豊富な領域よりも信号強度が高い）．
－　これらの領域のいずれかが明らかに陽性（異常）なら，画像は陽性（異常）に分類される．それ以外の場合は，陰性（正常）と分類される．

脳の多くの領域で萎縮が生じる可能性があり，萎縮による灰白質の菲薄化によって，トレーサーの取込みが減少し，陽性画像の判別がより難しくなり，読影をより難しくする可能性がある．特に萎縮が疑われる場合，VIZAMYL の読影補助に MRI 又は CT 画像を利用できるのであれば，当該画像を確認することが強く勧められる．