

Neuraceq 300 MBq/mL solution injectable
Neuraceq 300 MBq/mL oplossing voor injectie
Neuraceq 300 MBq/mL Injektionslösung

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neuraceq 300 MBq/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution injectable contient 300 MBq de florbetaben (^{18}F) aux date et heure de calibration.

L'activité par flacon est comprise entre 300 et 3 000 MBq aux date et heure de calibration.

Le fluor (^{18}F) se désintègre en oxygène stable (^{18}O) avec une demi-vie d'environ 110 minutes en émettant un rayonnement positonique de 634 keV, suivi d'un rayonnement photonique d'annihilation de 511 keV.

Excipient(s) à effet notoire

Ce médicament contient jusqu'à 1,2 g d'éthanol et jusqu'à 33 mg de sodium par dose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Neuraceq est un produit radiopharmaceutique indiqué pour l'évaluation, par tomographie par émission de positons (TEP), de la densité des plaques séniles β -amyloïdes dans le cerveau des patients adultes atteints de troubles cognitifs, pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) ou d'autres causes de troubles cognitifs. Neuraceq doit être utilisé en association avec une évaluation clinique.

Un examen négatif montre l'absence de plaque ou la présence de plaques éparées, infirmant ainsi le diagnostic de MA. Pour les limites relatives à l'interprétation d'un examen positif, voir rubriques 4.4 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

La TEP au florbetaben (^{18}F) doit être prescrite par des cliniciens expérimentés dans la prise en charge clinique des maladies neurodégénératives.

Les images obtenues avec le Neuraceq doivent uniquement être interprétées par des médecins nucléaires formés à l'interprétation des images de TEP avec le florbetaben (^{18}F). En cas d'incertitude concernant la localisation de la substance grise et de la frontière substance blanche/grise sur l'image de TEP, il est recommandé d'utiliser des images récentes obtenues par tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) de façon à obtenir des images fusionnées TEP-TDM ou TEP-IRM (voir rubrique 4.4).

Posologie

L'activité recommandée chez l'adulte est de 300 MBq de florbetaben (¹⁸F). La dose maximale à injecter est de 360 MBq et la dose injectée minimale ne doit pas être inférieure à 240 MBq. Le volume de Neuraceq à injecter peut varier de 0,5 à 10 mL de façon à délivrer l'activité cible de 300 MBq au moment de l'administration intraveineuse.

Populations spéciales

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge.

Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique

L'activité à administrer doit être considérée avec attention, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Aucune étude approfondie sur la marge posologique et l'ajustement n'a été réalisée avec ce médicament dans les populations normales et spécifiques. La pharmacocinétique du florbetaben (¹⁸F) chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Neuraceq dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Neuraceq est destiné à un usage multidose et par voie intraveineuse.

L'activité du florbetaben (¹⁸F) doit être mesurée avec un activimètre (calibrateur de dose) juste avant l'injection.

Neuraceq ne doit pas être dilué.

La dose est administrée par injection intraveineuse lente en bolus (6 sec/mL) suivie d'un rinçage avec environ 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) pour garantir l'administration de la dose entière. Si le volume d'injection est compris entre 0,5 et 1 mL, seules des seringues de taille appropriée (1 mL) doivent être utilisées et la seringue doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium (voir rubrique 12).

L'injection du florbetaben (¹⁸F) doit se faire par voie intraveineuse, afin d'éviter l'irradiation pouvant résulter d'une extravasation locale et les artefacts d'imagerie.

Acquisition des images

Les images TEP seront acquises environ 90 minutes post-injection IV de florbetaben (¹⁸F) et dureront environ 20 minutes.

Les patients doivent être en décubitus dorsal et leur tête doit être positionnée de sorte à centrer le cerveau, cervelet y compris, dans le champ de vue du scanner TEP. Il est possible d'utiliser de l'adhésif ou d'autres dispositifs de contention flexibles pour réduire les mouvements de la tête. La reconstruction doit comprendre la correction de l'atténuation permettant d'obtenir des coupes transaxiales avec des pixels de taille comprise entre 2,0 et 3,0 mm.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bénéfice individuel/justification des risques

Chez chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, être aussi basse que raisonnablement possible pour obtenir l'information diagnostique requise.

Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique

Chez ces patients, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement considéré, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible chez ces patients. Le florbetaben (^{18}F) est principalement excrété par le système hépatobiliaire et les patients atteints d'insuffisance hépatique sont potentiellement plus exposés aux rayonnements (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique, voir rubrique 4.2 ou 5.1.

Interprétation des images obtenues avec le Neuraceq

Les images obtenues avec le Neuraceq doivent uniquement être interprétées par des médecins nucléaires formés à l'interprétation des images de TEP avec le florbetaben (^{18}F). Un examen négatif montre une densité nulle ou légère de plaque β -amyloïde corticale. Un examen positif montre une densité modérée à fréquente. Des erreurs d'interprétation des images dans l'estimation de la densité des plaques séniles β -amyloïdes du cerveau, notamment des faux négatifs et des faux positifs, ont été observées.

Les images de TEP sont interprétées selon des coupes transaxiales à l'aide d'une échelle de gris. Le médecin nucléaire doit comparer l'intensité du signal de la substance grise corticale à l'intensité maximale du signal de la substance blanche. Les images doivent être visualisées de façon méthodique (Figure 1) en commençant au niveau du cervelet, puis en remontant vers les lobes temporaux et frontaux latéraux jusqu'à la zone du cortex cingulaire postérieur et du précunéus pour finalement atteindre les lobes pariétaux.

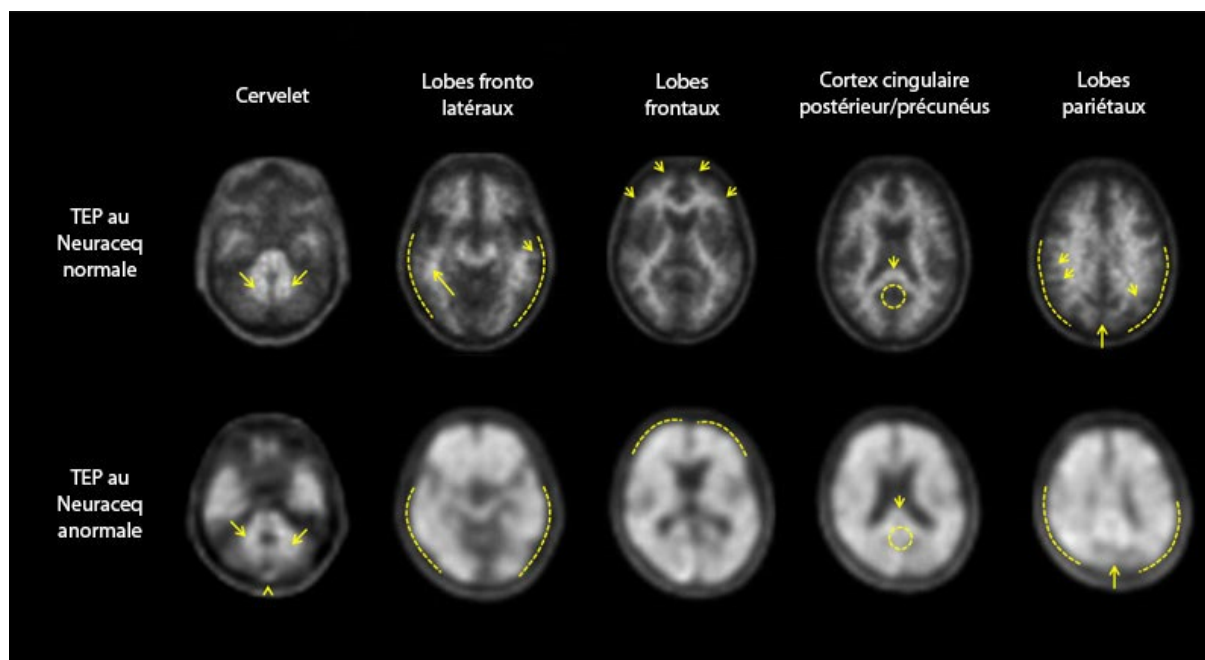
L'interprétation des images se fait visuellement, en comparant l'activité dans la substance grise corticale avec l'activité dans la substance blanche corticale adjacente. Chacune de ces régions cérébrales, à savoir le lobe temporal latéral, le lobe frontal, le cortex cingulaire postérieur, le précunéus et les lobes pariétaux, doit être systématiquement estimée visuellement et évaluée d'après le score RCTU (Regional Cortical Tracer Uptake) (Tableau 1).

Tableau 1 : Définitions de l'échelle d'évaluation RCTU (Regional Cortical Tracer Uptake [fixation corticale régionale du traceur])

Score RCTU	Conditions d'évaluation
1 Absence de fixation du traceur	La fixation du traceur (c.-à-d. l'intensité du signal) dans la substance grise au niveau de la région concernée est inférieure à celle observée dans la substance blanche.
2 Fixation modérée du traceur	Zone(s) plus petite(s) de fixation du traceur supérieures ou égales à celles observées dans la substance blanche, se prolongeant au-delà du bord de la substance blanche jusqu'au bord cortical externe et observées sur la majorité des coupes concernant la région en question.
3 Fixation prononcée du traceur	Une zone confluyente importante de fixation du traceur supérieure ou égale à celle observée dans la substance blanche, se prolongeant au-delà du bord de la substance blanche jusqu'au bord cortical externe et observée sur la majorité des coupes concernant la région en question.

Remarque : pour l'attribution d'un score de fixation du traceur dans le cortex, l'observation doit avoir été faite sur la majorité des coupes concernant la région en question.

Figure 1 : Cas de TEP au Neuraceq montrant des exemples de TEP au florbetaben (^{18}F) négatives (ligne du haut) et positives (ligne du bas).



Le résultat global de l'évaluation visuelle de l'examen de TEP est basé sur l'individu qui interprète les images ; il s'agit d'un résultat binaire, à savoir « positif » ou « négatif ». Un sujet est considéré comme « positif » ou « négatif » d'après le score BAPL (Brain Amyloid Plaque Load) (Tableau 2) qui est dérivé des scores RCTU dans les quatre régions cérébrales (Tableau 1).

Tableau 2 : Définitions du score BAPL (Brain Amyloid Plaque Load [étendue de la plaque amyloïde dans le cerveau]).

Évaluation	Score BAPL	Règle d'évaluation	
Examen positif	2	Examen révélant un dépôt bêta-amyloïde modéré	Score RCTU 2 dans au moins une des 4 régions cérébrales et aucun score 3 dans ces 4 régions
	3	Examen révélant un dépôt bêta-amyloïde prononcé	Score RCTU 3 dans au moins une des 4 régions cérébrales
Examen négatif	1	Examen ne révélant aucun dépôt bêta-amyloïde	Score RCTU 1 dans chacune des 4 régions cérébrales (lobes fronto-temporaux, lobes frontaux, cortex cingulaire postérieur/précunéus, lobes pariétaux)

Utilisation de l'information quantitative comme appoint à une évaluation visuelle

Les informations quantitatives générées par le logiciel de quantification d'image portant le marquage CE, pour la quantification d'images TEP des radiopharmaceutiques des plaques bêta-amyloïdes peuvent être utilisées comme appoint à une interprétation visuelle (voir rubrique 5.1). Les utilisateurs du logiciel portant le marquage CE doivent être formés par le fabricant et doivent effectuer la quantification conformément aux instructions de celui-ci, y compris des contrôles de qualité du processus quantitatif. Les lecteurs doivent interpréter visuellement l'ensemble des coupes de TEP de l'ensemble de l'encéphale puis comparer le résultat de la quantification avec les zones types cérébrales jugées comme négatives et positives. Si les valeurs de la quantification sont en contradiction avec l'évaluation visuelle, le lecteur doit revoir les aspects suivants :

1. Le cas échéant, il convient d'examiner l'emplacement de la région d'intérêt (RCI) sur les régions de matière grise du cerveau sans inclure de zones significatives de la matière blanche ou de LCR. Les répercussions potentielles de l'atrophie et l'élargissement ventriculaire sur la quantification doivent être envisagées.
2. L'emplacement de la ou des régions RCI de référence, le cas échéant, doit être examiné pour confirmer la concordance de la région. Les répercussions potentielles de possibles anomalies structurelles sur la quantification doivent être envisagées.
3. La base pour une détermination positive ou négative visuelle de présence de plaques bêta-amyloïdes doit être examinée :
 - a. En cas de lecture visuelle initiale positive et de quantification négative pour la présence de plaques amyloïdes, le lecteur doit déterminer si l'interprétation visuelle positive peut être due à la fixation du radiopharmaceutique (RP) dans des régions non évaluées par le logiciel de quantification. Une fixation focale du RP peut également conduire à une quantification négative lorsque le logiciel évalue une grande région. Une atrophie sévère peut également conduire à une diminution de la fixation par effet de volume partiel et à des résultats quantitatifs négatifs.
 - b. Dans le cas d'une lecture visuelle initiale négative sur la présence de plaques bêta-amyloïdes et d'une quantification positive dans une ou plusieurs régions cérébrales positionnement précis de la/des RCI dans les régions de référence et le cortex doit être vérifié pour déterminer si de la matière blanche est échantillonnée, ce qui peut augmenter les valeurs de quantification.
4. L'interprétation finale de la TEP avec un RP des plaques bêta-amyloïdes doit être basée sur la lecture visuelle qui a été soumise à l'examen résumé dans les étapes 1 à 3.

Limites d'utilisation

Seul, un examen positif ne permet pas de poser le diagnostic de MA ou d'autres troubles cognitifs, le dépôt de plaques séniles dans la substance grise pouvant être observé chez des sujets âgés asymptomatiques et dans certaines démences neurodégénératives (MA, maladie à corps de Lewy, maladie de Parkinson).

Pour les limites d'utilisation chez les patients atteints de déficit cognitif léger (DCL), voir rubrique 5.1.

L'efficacité du florbetaben (^{18}F) dans la prédiction du développement de la MA ou dans le suivi de la réponse au traitement n'a pas été établie (voir rubrique 5.1).

Certains examens peuvent être difficiles à interpréter en raison du bruit de l'image, d'une atrophie avec un ruban cortical affiné ou du flou de l'image qui peuvent entraîner des erreurs d'interprétation. En cas d'incertitude sur la localisation de la matière grise et de la frontière matière grise/blanche sur l'image de TEP, et si une image récente de TDM ou d'IRM est disponible, l'interprète doit examiner l'image fusionnée TEP-TDM ou TEP-IRM pour clarifier la relation entre la radioactivité de la TEP et l'anatomie de la substance grise.

Dans certains cas, une augmentation de la fixation a été identifiée dans des structures extra-cérébrales telles que le visage, le cuir chevelu et l'os. Une activité résiduelle peut parfois être observée dans le sinus sagittal médian (voir rubrique 5.2).

Après l'examen

Tout contact étroit avec des nourrissons et des femmes enceintes doit être limité pendant les 24 premières heures suivant l'injection.

Mises en garde spécifiques

Ce médicament contient jusqu'à 33 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 1,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Une dose de 360 MBq de ce médicament administrée à un adulte de 70 kg entraînerait une exposition jusqu'à 17 mg/kg d'éthanol susceptible de provoquer une augmentation de l'alcoolémie d'environ 2,9 mg/100 mL.

À titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 mL de bière, le taux d'alcoolémie devrait être d'environ 50 mg/100 mL.

La co-administration de médicaments contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

Pour les précautions liées au risque environnemental, voir rubrique 6.6.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude *in vivo* d'interaction n'a été réalisée.

Dans des dosages de liaison au ligand radioactif avec un large panel de récepteurs, canaux ioniques et transporteurs animaux et humains, aucune liaison significative n'a été observée.

Les études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains n'ont révélé aucun potentiel d'inhibition du système enzymatique du cytochrome P450.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est prévu d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si elle est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute, (si la femme a un retard de règles, si les règles sont très irrégulières, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (le cas échéant) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. Seuls les examens essentiels doivent par conséquent être pratiqués pendant la grossesse, dans les cas où le bénéfice prévu est largement supérieur au risque encouru par la mère et le fœtus.

Aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte. Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer les effets de florbetaben (¹⁸F) sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ignore si le florbetaben (¹⁸F) est excrété dans le lait maternel humain. Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une mère allaitante, il convient d'envisager la possibilité de repousser l'administration du radionucléide jusqu'à la fin de l'allaitement et de réfléchir au choix le plus approprié de produit radiopharmaceutique, en gardant à l'esprit que la radioactivité passe dans le lait maternel. Si l'administration est considérée comme nécessaire, l'allaitement doit être suspendu pendant 24 heures et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

Tout contact étroit avec des nourrissons doit être limité pendant les 24 premières heures suivant l'injection.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Neuraceq n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Neuraceq repose sur des données obtenues sur 1 295 administrations de Neuraceq à 1 077 sujets et 12 sujets ayant reçu un excipient. L'administration répétée à des intervalles d'un an n'a révélé aucune différence au niveau du profil de sécurité après la première, la deuxième ou la troisième administration.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3: liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux		Névralgie Céphalée Sensation de brûlure Tremblement
Affections vasculaires		Hypotension Bouffée congestive Hématome
Affections gastro-intestinales		Diarrhée Nausée
Affections hépatobiliaires		Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée toxique Rash Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Extrémités douloureuses Gêne dans un membre
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection Érythème au site d'injection/ d'application	Fièvre Fatigue Sensation de chaud Douleur au site de la ponction vasculaire Douleur au site du cathéter Hématome au site d'injection Irritation au site d'injection Réaction au site de ponction Gêne au site d'injection Chaleur au site d'injection
Investigations		Créatinine sanguine augmentée

Description d'effets indésirables particuliers

L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou favoriser le développement d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 5,8 mSv environ pour une activité maximale recommandée de 300 MBq de florbetaben (¹⁸F), la probabilité de survenue de tels effets indésirables est faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELES	Boîte Postale 97 B-1000 BRUXELLES Madou
--------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Etant donné la faible quantité de florbetaben (¹⁸F) dans chaque dose, un surdosage n'est pas censé entraîner d'effets pharmacologiques. En cas de surdosage, la dose absorbée par le patient doit être autant que possible réduite en augmentant l'élimination du radionucléide de l'organisme par des mictions et des défécations fréquentes. Il peut être utile d'estimer la dose efficace reçue.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique, système nerveux central, code ATC : V09AX06

Mécanisme d'action

Le florbetaben (¹⁸F) se lie aux plaques séniles β -amyloïdes dans le cerveau. *In vitro*, le florbetaben (¹⁸F) présente une affinité nanomolaire pour les fibrilles β -amyloïdes synthétiques et pour l'homogénat de cerveau atteint de la MA. En outre, la liaison du florbetaben (¹⁸F) aux plaques β -amyloïdes dans des sections de cerveau atteint de la MA *post mortem* a été démontrée par autoradiographie et étayée par immunohistochimie ou coloration de Bielschowsky.

Chez des patients en fin de vie, la corrélation quantitative *in vivo* entre la fixation du florbetaben (¹⁸F), dans la substance grise corticale et les dépôts bêta-amyloïdes dans les échantillons d'autopsie n'a pas été évaluée. La liaison *in vivo* du florbetaben (¹⁸F) aux autres structures amyloïdes ou aux autres structures ou récepteurs cérébraux reste inconnue.

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques faibles présentes dans Neuraceq, le florbetaben (¹⁸F) n'a pas d'activité pharmacodynamique détectable.

Dans les essais cliniques achevés, la fixation du florbetaben (¹⁸F) dans 7 zones corticales prédéfinies du cerveau (lobe frontal, lobe pariétal, lobe temporal latéral et médial, occipital, noyau caudé, cortex cingulaire postérieur/précunéus et circonvolution cingulaire antérieure) et dans le cortex cérébelleux a été mesurée quantitativement à l'aide des valeurs de fixation normalisées (Standardized Uptake

Values, SUV). Les ratios de SUV corticales (SUVr par rapport au cortex cérébelleux) sont plus élevés chez les patients atteints de MA par rapport à ceux observés chez les volontaires sains.

Efficacité clinique

Une étude pivot réalisée sur 31 patients en fin de vie avait pour objectif de déterminer la performance diagnostique du florbetaben (^{18}F) à détecter la densité des plaques séniles corticales (nulle ou légère contre modérée ou fréquente), d'après les critères CERAD. Les résultats de TEP ont été comparés avec la densité maximale des plaques séniles mesurée sur des sections de la circonvolution frontale médiane, des circonvolutions temporales supérieure et médiane, du lobe pariétal inférieur, de l'hippocampe et d'autres régions cérébrales à l'autopsie du patient. Le statut cognitif des patients n'a pas pu être déterminé de manière fiable. Pour les 31 patients, une lecture visuelle individuelle en aveugle de la TEP par 3 médecins nucléaires en a résulté en une sensibilité de l'interprétation majoritaire de 100 % (IC à 95 % : 80,5 à 100 %) et une spécificité de 85,7 % (IC à 95 % : 67,4 à 100 %). Dans une analyse *post hoc*, la sensibilité et la spécificité de l'interprétation majoritaire de la lecture visuelle individuelle de TEP par rapport à l'histopathologie dans une plus grande population (74 patients) étaient respectivement de 97,9 % (IC à 95 % : 93,8 à 100 %) et de 88,9 % (IC à 95 % : 77 à 100 %).

La sensibilité et la spécificité du florbetaben (^{18}F) pour estimer le dépôt bêta-amyloïde ont été également étudiées dans une étude supplémentaire dans laquelle un groupe différent de 5 médecins nucléaires en aveugle formés sur support électronique a interprété les images obtenues sur 54 sujets suivis jusqu'à l'autopsie dans l'étude pivot. Les critères d'histopathologie ne correspondaient pas aux critères CERAD. Les résultats étaient inférieurs aux résultats obtenus dans l'étude pivot : une sensibilité comprise entre 77,5 et 90 % et une spécificité comprise entre 62,5 et 85,7 %. L'accord inter-évaluateurs d'après les valeurs de kappa selon Fleiss était compris entre 0,68 et 0,87. En comparant les résultats de la lecture de la TEP avec l'évaluation histopathologique obtenue pour tous les sujets (la même utilisée dans l'étude pivot d'origine et son analyse *post-hoc*), la sensibilité et la spécificité de l'interprétation majoritaire était respectivement de 100 % (IC à 95 % : 89,4 à 100 %) et 71,4 % (IC à 95 % : 52,1 à 90,8 %).

Dans une étude longitudinale, 45 patients ayant reçu le diagnostic clinique de déficit cognitif léger (DCL) ont subi des examens TEP initiaux au florbetaben (^{18}F) et ont été suivis pendant 24 mois pour évaluer la relation entre l'imagerie au florbetaben (^{18}F) et les modifications du statut diagnostique. Au total, 29 (64,4 %) patients atteints de DCL étaient positifs d'après l'examen TEP au florbetaben (^{18}F). Lors du suivi à 24 mois, 19 (42,2 %) étaient passés au diagnostic clinique de MA. Sur les 29 patients atteints de DCL ayant présenté un examen TEP positif, 19 (65,5 %) ont été cliniquement classés comme passés à un diagnostic clinique de MA après 24 mois, par rapport à 0 (0 %) des 16 patients ayant présenté un examen négatif. La sensibilité de la TEP au florbetaben (^{18}F) à montrer le taux de conversion d'un TCL en MA chez 19 patients convertis était de 100 % et la spécificité chez 26 patients non convertis était de 61,5 % (IC à 95 % : 42,8 à 80,2 %) ; le rapport de vraisemblance était de 2,60 (1,60 à 4,23). Le plan de cette étude ne permet pas d'estimer le risque de progression d'un TCL en MA clinique.

Utilisation en appoint des informations quantitatives pour l'interprétation des clichés

La fiabilité de l'utilisation de l'information quantitative comme appoint à une inspection visuelle a été analysée dans une étude clinique rétrospective, qui évaluait (i) la performance diagnostique (c.-à-d., sensibilité et spécificité) de l'évaluation quantitative des images TEP avec florbetaben par rapport à la confirmation histopathologique dans la détection des plaques bêta-amyloïde dans le cerveau de patients en fin de vie (n=81) et de jeunes en bonne santé, normaux sur le plan cognitif (n=10) et (ii) la concordance entre la lecture visuelle majoritaire de cinq lecteurs indépendants soumis à l'aveugle et l'évaluation quantitative d'images TEP avec florbetaben (n=386). Trois packs logiciel portant le marquage CE utilisant l'ensemble du cervelet comme région de référence ont été utilisés pour estimer les rapports de la charge bêta-amyloïde et de la valeur d'absorption normalisée (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) ou centiloids (MIMneuro v.7.1.2). Tous les clichés étaient contrôlés concernant la qualité, afin d'assurer le positionnement correct des régions d'intérêt ; les cas qui n'ont pas réussi le contrôle de qualité ont été exclus de l'analyse (en moyenne 2,6 % des cas analysés avec un logiciel portant le marquage CE). La sensibilité et la spécificité moyennes dans les trois packs logiciels portant

le marquage CE, de quantification amyloïde étaient de $95,8 \pm 1,8$ % et de $98,1 \pm 1,4$ %, respectivement. Les seuils pour la quantification amyloïde étaient dérivés des échantillons avec confirmation post-mortem du statut amyloïde du cerveau comme norme de vérité (provenant de la cohorte pivot d'autopsie clinique) en utilisant l'analyse de la courbe des caractéristiques de fonctionnement du récepteur (ROC). Dans un deuxième ensemble de données, les seuils dérivés ont été utilisés pour classer une cohorte de test et pour comparer l'évaluation quantitative binaire et la lecture visuelle. Dans un ensemble de données à qualité vérifiée, la concordance moyenne entre la lecture visuelle et les packs logiciels portant le marquage CE a été de $91,2 \pm 1,7$ % et $96,2 \pm 1,8$ % dans un sous-ensemble où un groupe de lecteurs concordait quant à l'évaluation visuelle, c.-à-d., tous les lecteurs ont évalués les clichés de la même manière.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le florbetaben (^{18}F) dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, étant donné que la pathologie ou l'affection ciblée par le médicament en question ne touche que la population adulte et que ce médicament ne présente pas de bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après injection intraveineuse en bolus, une concentration de radioactivité de 2 à 3 % de la dose injectée/l est obtenue dans le plasma artériel 10 minutes après l'injection.

Le florbetaben (^{18}F) est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 98,5 %).

Fixation aux organes

La fixation de la radioactivité dans le cerveau est rapide, atteignant environ 6 % de la radioactivité injectée 10 minutes après l'injection.

Les témoins sains ont présenté des taux relativement faibles de rétention de florbetaben (^{18}F) dans le cortex. Le taux de fixation le plus élevé est observé au niveau du pont et d'autres régions de la substance blanche. Chez les patients atteints de MA, les régions corticales et les régions striatales présentent une fixation significativement plus importante que chez les témoins. Chez les patients atteints de MA, une rétention importante est observée au niveau du pont et d'autres zones de la substance blanche.

Dans certains cas, une fixation a également été identifiée dans des structures extra-cérébrales telles que le visage, le cuir chevelu et l'os. La cause de cette accumulation n'est pas connue mais peut être due à l'accumulation du florbetaben (^{18}F) ou de l'un de ses métabolites radioactifs, ou encore à la radioactivité du sang. Une activité résiduelle peut parfois être observée dans le sinus sagittal médian, probablement due à la présence du traceur dans le pool sanguin.

La base biophysique de la rétention de florbetaben (^{18}F) dans la substance blanche du cerveau de l'être humain ne peut pas être catégoriquement expliquée. L'hypothèse selon laquelle la liaison non spécifique du produit radiopharmaceutique à la gaine de myéline contenant les lipides pourrait contribuer à la rétention dans la substance blanche a été formulée.

Élimination

Le florbetaben (^{18}F) est éliminé du plasma des patients atteints de MA avec une demi-vie biologique moyenne d'environ 1 h. Aucune radioactivité n'a été mesurée dans le sang environ 4 heures après l'injection.

D'après les études *in vitro*, le florbetaben (^{18}F) est principalement métabolisé par le CYP2J2 et le CYP4F2.

12 heures après l'injection, jusqu'à environ 30 % de la radioactivité injectée sont excrétés dans les urines. Les échéances ultérieures n'ont pas permis de quantifier une quelconque activité dans les urines.

Demi-vie

Le fluor (^{18}F) a une demi-vie physique de 110 minutes.

12 heures après l'injection, 98,93 % de l'activité s'est affaiblie ; 24 heures après l'injection, 99,99 % de l'activité s'est affaiblie.

Insuffisance rénale/hépatique

La pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en dose unique et répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La toxicité potentielle de 28 jours d'injections intraveineuses répétées de florbetaben (^{18}F) a été évaluée chez des rats et des chiens, et la dose sans effet toxique observable (NOAEL) s'est avérée au moins 20 fois supérieure à la dose maximale administrée chez l'humain.

Aucune étude chronique et de cancérogénicité n'a été réalisée, le médicament n'étant pas destiné à être administré de façon régulière ou continue.

Aucune étude de reprotoxicité n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide ascorbique

Éthanol anhydre

Macrogol 400

Ascorbate de sodium (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Jusqu'à 10 heures à compter de la fin de la synthèse.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

La conservation des produits radiopharmaceutiques doit être effectuée conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type 1 incolore de 15 mL muni d'un bouchon en chlorobutyle et d'une capsule en aluminium.

Chaque flacon multidose contient de 1 à 10 mL de solution, ce qui correspond à 300 à 3 000 MBq aux date et heure de calibration (ToC).

En raison de différences au niveau du processus de fabrication, il est possible que certains flacons soient distribués avec des bouchons en caoutchouc percés.

Taille du conditionnement : un flacon

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mise en garde générale :

Les produits radiopharmaceutiques doivent être réceptionnés, utilisés et administrés uniquement par des personnes autorisées dans des cadres cliniques désignés. Leur réception, stockage, utilisation, transfert et élimination sont soumis à des réglementations et/ou des autorisations appropriées de l'organisme officiel compétent.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés d'une façon qui satisfasse les normes de sécurité concernant les rayonnements et les exigences en termes de qualité des produits pharmaceutiques. Des précautions aseptiques appropriées doivent être prises.

Si l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

L'administration doit être réalisée de façon à minimiser le risque de contamination du médicament et l'irradiation des opérateurs. Une protection appropriée est obligatoire.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour d'autres personnes (notamment les professionnelles de santé enceintes) en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, etc. Par conséquent, des mesures de radioprotection doivent être prises conformément aux réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Life Molecular Imaging GmbH
Tegeler Strasse 6-7
Wedding
Berlin
13353
Allemagne
e-mail : gra@life-mi.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU1/13/906/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 20. Février 2014

Date de renouvellement de l'autorisation: 20. Novembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2023

11. DOSIMÉTRIE

Le tableau ci-dessous présente la dosimétrie telle que calculée à l'aide du logiciel OLINDA (**O**rgan **L**evel **I**Nternal **D**ose **A**ssessment).

Les doses de rayonnement estimées absorbées par les organes sont énumérées dans le Tableau 4, d'après des données obtenues sur des volontaires sains caucasiens (n = 17). Les calculs de dosimétrie ont été adaptés au modèle adulte (avec un poids corporel de 70 kg).

Tableau 4 : Doses de rayonnements estimées absorbées dans le cadre d'une injection intraveineuse de Neuraceq à des sujets caucasiens

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée [mGy/MBq]
Surrénales	0,0130
Cerveau	0,0125
Seins	0,0074
Vésicule biliaire	0,137
Tractus gastro-intestinal	
Gros intestin inférieur	0,0351
Intestin grêle	0,0314
Estomac	0,0116
Gros intestin supérieur	0,0382
Cœur	0,0139
Reins	0,0238
Foie	0,0386
Poumons	0,0148
Muscles	0,00948
Ovaires	0,0156
Pancréas	0,0139
Moelle osseuse rouge	0,0122
Cellules ostéogéniques	0,0148
Peau	0,00689
Rate	0,0102
Testicules	0,00913
Thymus	0,00892
Thyroïde	0,00842
Vessie	0,0695
Utérus	0,0163
Autres organes	0,0110
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0193

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité recommandée maximale de 360 MBq pour un adulte de 70 kg est d'environ 7,0 mSv. Si un examen TDM est pratiqué simultanément dans le cadre de l'examen TEP, l'exposition aux radiations ionisantes augmentera d'une façon qui dépendra des réglages utilisés pour l'examen TDM. Pour une activité injectée de 360 MBq, la dose d'irradiation habituelle dans l'organe cible (le cerveau) est de 4,5 mGy.

Pour une activité injectée de 360 MBq, les doses d'irradiation habituelle délivrées aux principaux organes, à savoir vésicule biliaire, vessie, paroi du gros intestin supérieur, paroi du gros intestin inférieur, intestin grêle et foie sont respectivement de 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy et 13,9 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Méthode de préparation

L'emballage doit être vérifié avant l'utilisation et l'activité mesurée avec un activimètre.

Les prélèvements de solution doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Les flacons ne doivent pas être ouverts avant d'avoir désinfecté le bouchon. La solution doit être prélevée à travers le bouchon à l'aide d'une seringue à usage unique équipée de la protection appropriée et d'une aiguille jetable stérile ou d'un système d'administration automatique autorisé. Si l'intégrité du flacon est compromise, le médicament ne doit pas être utilisé.

Florbetaben (^{18}F) ne doit pas être dilué.

La dose est administrée par injection intraveineuse lente en bolus (6 sec/mL) suivie d'un rinçage avec environ 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) pour garantir l'administration de la dose entière. Si le volume d'injection est compris entre 0,5 et 1 mL, seules des seringues de taille appropriée (1 mL) doivent être utilisées et la seringue doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium.

L'injection du florbetaben (^{18}F) doit se faire par voie intraveineuse, afin d'éviter l'irradiation pouvant résulter d'une extravasation locale et les artefacts d'imagerie.

Contrôle qualité

La solution doit être inspectée visuellement avant l'utilisation. Seules les solutions limpides sans particule visible doivent être utilisées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neuraceq 300 MBq/mL oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke mL oplossing voor injectie bevat op de dag en het tijdstip van kalibratie 300 MBq florbetaben (^{18}F).

De activiteit per injectieflacon varieert op de dag en het tijdstip van kalibratie van 300 MBq tot 3000 MBq.

Fluorine (^{18}F) vervalt tot het stabiele zuurstof (^{18}O) met een halveringstijd van ongeveer 110 minuten, door eerst een positronstraling van 634 keV en vervolgens een fotonen-annihilatiestraling van 511 keV uit te zenden.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat maximaal 1,2 g ethanol en maximaal 33 mg natrium per dosis (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Neuraceq is een radiofarmacon dat geïndiceerd is voor gebruik bij PET-beeldvorming (positron-emissietomografie) van de dichtheid van bèta-amyloïde neuritische plaques in de hersenen van volwassen patiënten met een cognitieve stoornis die worden onderzocht op de ziekte van Alzheimer (AD) en andere oorzaken van een cognitieve stoornis. Neuraceq dient te worden gebruikt in combinatie met een klinische evaluatie.

Een negatieve scan betekent weinig of geen plaques, hetgeen niet consistent is met een diagnose AD. Voor de beperkingen bij de interpretatie van een positieve scan zie rubriek 4.4 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een PET-scan met florbetaben (^{18}F) dient te worden aangevraagd door een arts die ervaren is in de klinische behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen.

Neuraceq-beelden mogen alleen worden geïnterpreteerd door personen die getraind zijn in het interpreteren van PET-beelden met florbetaben (^{18}F). Het wordt aanbevolen om PET-CT- of PET-MR-fusiebeelden te verkrijgen met behulp van een recente, tegelijkertijd opgenomen CT-scan of MRI-opname in geval van twijfel over de locaties van de grijze substantie en van de grens tussen grijze en witte substantie op de PET-scan (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen hoeveelheid activiteit is voor een volwassene 300 MBq florbetaben (^{18}F). De maximale dosis mag niet hoger zijn dan 360 MBq en mag op het moment van toediening niet lager zijn geworden dan 240 MBq. Het volume Neuraceq dat moet worden geïnjecteerd kan variëren van 0,5 tot 10 mL, om op het moment van intraveneuze toediening de gewenste activiteit van 300 MBq te bereiken.

Specifieke populaties

Oudere patiënten

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen op basis van leeftijd.

Nier- en leverfunctiestoornissen

De toe te dienen hoeveelheid activiteit dient zorgvuldig te worden bepaald, omdat de stralingsblootstelling bij deze patiënten verhoogd kan zijn (zie rubriek 4.4).

Er is met dit geneesmiddel geen uitgebreid onderzoek uitgevoerd naar dosisbereiken en dosisaanpassingen bij normale en bijzondere populaties. De farmacokinetiek van florbetaben (^{18}F) bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornis is niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Neuraceq bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Neuraceq is voor intraveneus en multidoseringsgebruik.

De activiteit van florbetaben (^{18}F) moet vlak vóór de injectie worden gemeten met een dosiskalibrator.

Neuraceq mag niet worden verdund.

De dosis moet via een intraveneuze, langzame bolusinjectie (6 sec/mL) worden toegediend en worden gevolgd door een spoeling met ongeveer 10 mL natriumchloride 9 mg/mL (0,9%) oplossing voor injectie, om te verzekeren dat de dosis volledig is toegediend. Als het injectievolume tussen de 0,5 mL en 1 mL ligt, mogen alleen injectiespuiten van de juiste grootte (1 mL) worden gebruikt en dient de spuit te worden uitgespoeld met natriumchlorideoplossing (zie rubriek 12).

Florbetaben (^{18}F) moet intraveneus worden geïnjecteerd om bestraling als gevolg van lokale extravasatie en beeldvormingsartefacten te vermijden.

Beeldacquisitie

Er dient een PET-scan van 20 minuten te worden opgenomen, die ongeveer 90 minuten na intraveneuze injectie van florbetaben (^{18}F) moet worden gestart.

Patiënten dienen op hun rug te liggen, met het hoofd zodanig gepositioneerd dat de hersenen, inclusief het cerebellum, centraal in het beeldveld van de PET-scanner liggen. Bewegingen van het hoofd kunnen worden tegengegaan met tape of een andere flexibele hoofdband. Bij beeldreconstructie dient te worden gecorrigeerd voor attenuatie, met resulterende transaxiale pixelgrootten tussen 2,0 en 3,0 mm.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rechtvaardiging van individuele voordelen/risico's

Voor elke patiënt moet de stralingsblootstelling te rechtvaardigen zijn door het verwachte voordeel. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is voor het verkrijgen van de gewenste diagnostische informatie.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Bij deze patiënten moeten de voor- en nadelen zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen, omdat de stralingsblootstelling verhoogd kan zijn. Florbetaben (^{18}F) wordt hoofdzakelijk via het hepatobiliaire systeem uitgescheiden en bij patiënten met leverfunctiestoornis kan de stralingsblootstelling verhoogd zijn (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Voor informatie over gebruik bij pediatriese patiënten, zie rubriek 4.2 of 5.1.

Interpretatie van Neuraceq-beelden

Neuraceq-beelden mogen alleen worden geïnterpreteerd door personen die getraind zijn in het interpreteren van PET-beelden met florbetaben (^{18}F). Een negatieve scan betekent een lage of geen dichtheid van corticale bèta-amyloïde plaques. Een positieve scan betekent een matige tot hoge dichtheid. Er zijn fouten waargenomen in de beeldinterpretatie bij het schatten van het aantal neuritische bèta-amyloïde plaques in de hersenen, met inbegrip van fout-negatieve en fout-positieve waarnemingen.

PET-beelden worden in transaxiale oriëntatie afgelezen met behulp van een grijsschaal. De persoon die de beelden beoordeelt, dient de signaalintensiteit in de corticale grijze substantie te vergelijken met de maximale signaalintensiteit in de witte substantie. De beelden dienen systematisch te worden bekeken (afbeelding 1), te beginnen ter hoogte van het cerebellum en vandaar omhoogscrollend, door de laterale temporale en frontale kwabben, vervolgens naar het gebied van de posterieure cingulaire cortex en precuneus, en ten slotte naar de pariëtale kwab.

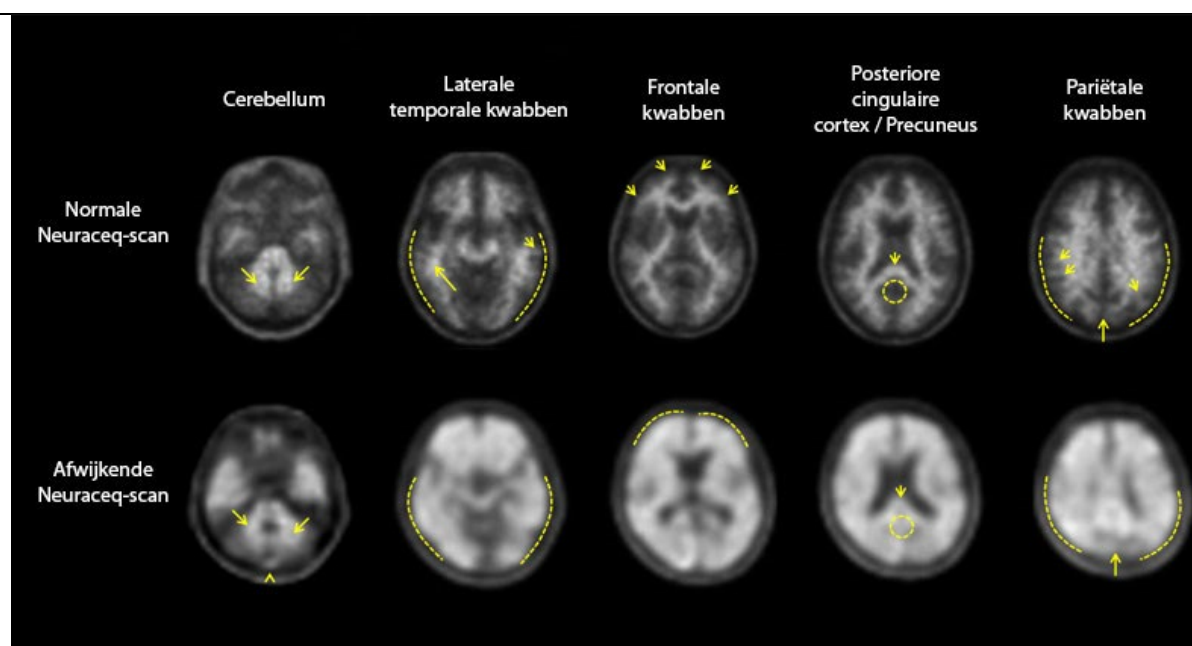
De interpretatie van de beelden kan visueel worden gemaakt door de activiteit in de corticale grijze substantie te vergelijken met de activiteit in de naastliggende corticale witte substantie. Elk van deze hersengebieden, de laterale temporale, frontale, posterieure cingulaire en pariëtale kwabben en de precuneus, dienen systematisch visueel te worden beoordeeld en er dient telkens een score te worden vastgesteld volgens de RCTU-schaal (RCTU: *Regional Cortical Tracer Uptake*, opname van tracer in cortexgebieden) (Tabel 1).

Tabel 1: Definities van regionale corticale opname van tracer (RCTU, *regional cortical tracer uptake*)

RCTU-score	Voorwaarde bij beoordeling
1 (Geen opname van tracer)	De opname van tracer (d.w.z. de signaalintensiteit) is in de grijze substantie lager dan in de witte substantie.
2 (Matige opname van tracer)	In kleiner(e) gebied(en) is de opname van tracer gelijk aan of hoger dan die in de witte substantie: doorlopend tot voorbij de rand van de witte substantie naar de buitenste rand van de cortex, in de meerderheid van de coupes binnen het desbetreffende gebied.
3 (Duidelijke opname van tracer)	Er is een groot, samenvloeiend gebied met opname van tracer gelijk aan of hoger dan die in de witte substantie, doorlopend tot voorbij de rand van de witte substantie naar de buitenste rand van de cortex en in het gehele gebied, in de meerderheid van de coupes binnen het desbetreffende gebied.

Opmerking: Voor een score van opname van tracer in de cortex moet de bevinding in de meerderheid van de coupes binnen het desbetreffende gebied aanwezig zijn.

Afbeelding 1. Neuraceq PET-scans met voorbeelden van een negatieve florbetaben (¹⁸F)-PET-scan (bovenste rij) en een positieve scan (onderste rij)



De totale uitslag van de visuele beoordeling van de PET-scan wordt vastgesteld op individuele basis en op basis van een binaire uitslag als "positief" of "negatief". Een persoon krijgt de classificatie "positief" of "negatief" op basis van de BAPL-score (BAPL: *Brain Amyloid Plaque Load*, belasting van de hersenen met amyloïde plaques) (tabel 2), die is afgeleid van de RCTU-scores in de vier hersengebieden (tabel 1).

Tabel 2: Definities van BAPL (*brain amyloid plaque load*)

Beoordeling	BAPL-score		Regel voor beoordeling
Negatieve scan	1	Scan zonder afzetting van bèta-amyloïd	RCTU-score 1 in elk van de 4 hersengebieden (laterale temporale kwabben, frontale kwabben, posterieure cingulaire cortex/precuneus, pariëtale kwabben)
	2	Scan met matige afzetting van bèta-amyloïd	RCTU-score 2 in een of meer van de 4 hersengebieden en geen score 3 in deze 4 hersengebieden
Positieve scan	3	Scan met duidelijke afzetting van bèta-amyloïd	RCTU-score 3 in minimaal één van de 4 hersengebieden

Gebruik van kwantitatieve informatie als aanvulling op visuele beoordeling

Kwantitatieve informatie gegenereerd met CE-gemarkeerde beeldkwantificeringssoftware voor de kwantificering van bèta-amyloïde PET-scans mag worden gebruikt als aanvulling op visuele interpretatie (zie rubriek 5.1). Gebruikers van de CE-gemarkeerde software moeten worden opgeleid door de fabrikant en de kwantificering uitvoeren volgens de instructies van de fabrikant, met inbegrip van kwaliteitscontroles van het kwantitatieve proces. Lezers moeten de scan visueel interpreteren en vervolgens het kwantificeringsresultaat vergelijken met het normale bereik voor negatieve en positieve scans. Als de kwantificeringswaarden niet overeenkomen met de visuele beoordeling, moet de lezer de volgende aspecten doornemen:

1. Indien van toepassing, onderzoek van plaatsing in de grijze substantie van de hersenen in het gebied van interesse (region of interest, ROI) zonder belangrijke gebieden van de witte substantie of CSF te includeren. De mogelijke impact van atrofie en ventriculaire vergroting op de kwantificering moet in overweging worden genomen.
2. De plaatsing in de ROI('s) van het referentiegebied, indien van toepassing, dient te worden onderzocht om de pasvorm van het gebied te bevestigen. De potentiële impact van mogelijke structurele afwijkingen moet bij de kwantificering in overweging worden genomen.
3. De basis voor een visuele positieve of negatieve bepaling moet worden doorgenomen:
 - a. In geval van een amyloïde positieve eerste visuele lezing en negatieve kwantificering, moet de lezer overwegen of de positieve visuele interpretatie mogelijk is uitgevoerd op basis van tracer-retentie in gebieden die niet beoordeeld zijn door de kwantitatieve software. Een focale opname kan ook een negatieve kwantificering opleveren, wanneer een groot gebied wordt beoordeeld met de software. Ernstige atrofie kan ook leiden tot een vermindering van het signaal en negatieve kwantitatieve resultaten.
 - b. In geval van een amyloïde negatieve eerste visuele lezing en een amyloïde positieve kwantificering moet de nauwkeurigheid van de positionering in de ROI's in de referentiegebieden en de cortex worden gecontroleerd om te bepalen of er een monster van de witte substantie is genomen die de kwantificeringswaarden kan verhogen.
4. Een definitieve interpretatie van de PET-beeldvorming moet gebaseerd zijn op visuele lezing met beoordeling zoals samengevat in stap 1 t/m 3.

Beperkingen van het gebruik

Met alleen een positieve scan kan geen diagnose van AD of een andere cognitieve stoornis worden gesteld, omdat afzetting van neuritische plaques in de grijze substantie aanwezig kan zijn bij asymptomatische ouderen en bij sommige neurodegeneratieve vormen van dementie (ziekte van AD, 'Lewy body'-dementie, dementie bij de ziekte van Parkinson).

Voor de beperkingen van het gebruik bij patiënten met een lichte cognitieve stoornis (MCI), zie rubriek 5.1.

De effectiviteit van florbetaben (¹⁸F) bij het voorspellen van de ontwikkeling van AD of bij het monitoren van de respons op behandeling is niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Het kan voorkomen dat sommige scans moeilijk te interpreteren zijn vanwege beeldruis, atrofie met een verdunde cortexrand of wazige beelden, wat tot interpretatiefouten zou kunnen leiden. Voor die gevallen waarin er twijfel bestaat over de locaties van de grijze substantie en van de grens tussen grijze en witte substantie op de PET-scan en er een gelijktijdig opgenomen recente CT-scan of MRI-opname beschikbaar is, dient degene die de beelden interpreteert het PET-CT- of PET-MRI-fusiebeeld te onderzoeken om de relatie tussen de radioactiviteit op de PET-scan en de anatomie van de grijze substantie op te helderen.

Er is in sommige gevallen een toegenomen opname vastgesteld in extracerebrale structuren, bijvoorbeeld in het gezicht, in de hoofdhuid en in bot. Soms kan er restactiviteit worden waargenomen in de midsagittale sinus (zie rubriek 5.2).

Na de procedure

Nauw contact met jonge kinderen en zwangere vrouwen dient gedurende de eerste 24 uur na de injectie te worden beperkt.

Specifieke waarschuwingen

Dit geneesmiddel bevat tot 33 mg natrium per dosis, overeenkomend met 1,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Als een dosis van 360 MBq van dit geneesmiddel wordt toegediend aan een volwassene van 70 kg leidt dit tot een blootstelling van 17 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 2,9 mg/100mL.

Ter vergelijking: als een volwassene een glas wijn of 500 mL bier drinkt dan is de BAC waarschijnlijk 50 mg/mL.

Gelijktijdig gebruik van medicijnen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen veroorzaken, in het bijzonder bij jonge kinderen met lage of immature metabole capaciteit.

Voor voorzorgsmaatregelen met betrekking tot milieugevaren, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties *in vivo* uitgevoerd.

In radioligand-bindingsassays, met gebruik van een breed panel van dierlijke en humane receptoren, ionenkanalen en transporteiwitten, is geen significante binding gevonden.

In vitro onderzoeken met humane levermicrosomen duiden niet op enig potentieel om het cytochroom P450-enzymstelsel te remmen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer men radiofarmaca wil toedienen aan een vrouw die zwanger kan worden, is het belangrijk om te bepalen of zij wel of niet zwanger is. Van elke vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen, moet worden aangenomen dat zij zwanger is totdat is aangetoond dat dit niet zo is. Wanneer er twijfel bestaat over haar mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, als zij een zeer onregelmatige cyclus heeft, enz.) dienen, indien deze beschikbaar zijn, andere technieken, waarbij geen gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling, aan de vrouw te worden aangeboden.

Zwangerschap

Bij radionuclideprocedures die worden uitgevoerd bij zwangere vrouwen ontvangt de foetus ook een dosis straling. Uitsluitend absoluut noodzakelijke onderzoeken mogen daarom worden uitgevoerd tijdens de zwangerschap, wanneer de waarschijnlijke voordelen veel groter zijn dan de risico's voor de moeder en foetus.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er zijn geen dieronderzoeken uitgevoerd om de effecten van florbetaben (^{18}F) op de reproductie te onderzoeken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is onbekend of florbetaben (^{18}F) in de moedermelk wordt uitgescheiden. Voordat radiofarmaca worden toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, dient de mogelijkheid te worden overwogen de toediening van radionucliden uit te stellen totdat de vrouw is gestopt met het geven van borstvoeding. Tevens dient te worden overwogen wat de beste keuze van radiofarmaca is, waarbij rekening moet worden gehouden met de uitscheiding van radioactiviteit in de moedermelk. Als toediening noodzakelijk wordt geacht, moet het geven van borstvoeding gedurende 24 uur worden onderbroken en moet de afgekolfde moedermelk van deze periode worden weggegooid.

Nauw contact met jonge kinderen dient gedurende de eerste 24 uur na de injectie te worden beperkt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Neuraceq heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het totale veiligheidsprofiel van Neuraceq is gebaseerd op gegevens van 1.295 toedieningen van Neuraceq aan 1.077 personen en 12 personen die alleen vehikel kregen. Herhaalde dosering met intervallen van één jaar liet zien dat er geen verschil is in het veiligheidsprofiel na eerste, tweede of derde toediening.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen worden ingedeeld naar frequentie volgens de volgende definitie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms
Zenuwstelselaandoeningen		Neuralgie Hoofdpijn Branderig gevoel Tremor
Bloedvataandoeningen		Hypotensie Opvliegers Hematoom
Maagdarmsstelselaandoeningen		Diarree Nausea
Lever- en galaandoeningen		Afwijkende leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Toxische huida eruptie Huiduitslag Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Pijn in extremiteiten Ongemak in ledematen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats Erytheem op de injectieplaats/ toedieningsplaats	Pyrexie Vermoeidheid Gevoel van warmte Pijn op de plaats van het aanprikken van het bloedvat Pijn op de plaats van de katheter Hematoom op de injectieplaats Irritatie op de injectieplaats Reactie op de prikplaats Ongemak op de injectieplaats Warmte op de injectieplaats
Onderzoeken		Verhoogd creatinine in bloed

Blootstelling aan ioniserende straling is gekoppeld aan de inductie van kanker en aan de mogelijkheid van het ontwikkelen van erfelijke defecten. Omdat de effectieve dosis ongeveer 5,8 mSv bedraagt wanneer de maximale aanbevolen activiteit van 300 MBq florbetaben (¹⁸F) wordt toegediend, is de waarschijnlijkheid dat deze bijwerkingen optreden laag.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Vanwege de geringe hoeveelheid florbetaben (^{18}F) in elke dosis, is niet te verwachten dat overdosering zal leiden tot farmacologische effecten. In geval van toediening van een overdosis straling moet de geabsorbeerde dosis in de patiënt zo laag mogelijk worden gehouden. Dit wordt gedaan door verhoging van de eliminatie van de radionucliden uit het lichaam door frequente mictie en defecatie. Het kan nuttig zijn om de toegepaste effectieve dosis te schatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: radiofarmaca voor diagnostiek, centraal zenuwstelsel, ATC-code: V09AX06.

Werkingsmechanisme

Florbetaben (^{18}F) bindt aan neuritische bèta-amyloïde plaques in de hersenen. *In vitro* vertoont florbetaben (^{18}F) een nanomolaire bindingsaffiniteit voor synthetische bèta-amyloïde fibrillen en voor homogenaat van hersenen van AD-patiënten. Daarnaast is in post-mortem hersencoupees van AD-patiënten binding van florbetaben (^{18}F) aan bèta-amyloïde plaques aangetoond met behulp van autoradiografie. Deze bevinding wordt ondersteund door immunohistochemie of bielschowski-kleuring.

De kwantitatieve correlatie tussen de opname van florbetaben (^{18}F) in de corticale grijze substantie en de afzetting van bèta-amyloïd in autopsiemonsters is niet *in vivo* beoordeeld bij patiënten die aan het eind van hun leven waren. De *in vivo* binding van florbetaben (^{18}F) aan andere amyloïde structuren of andere hersenstructuren of receptoren blijft onbekend.

Farmacodynamische effecten

Bij de lage chemische concentraties die in Neuraceq aanwezig zijn, heeft florbetaben (^{18}F) geen enkele detecteerbare farmacodynamische activiteit.

In afgeronde klinische onderzoeken is de opname van florbetaben (^{18}F) in 7 vooraf gedefinieerde corticale hersengebieden (frontaal, pariëtaal, lateraal en mediaal temporaal, occipitaal, caudatus, posterior cingulaire/precuneus, en anterieure cingulaire gyrus) en in de cerebellaire cortex kwantitatief gemeten met gebruik van gestandaardiseerde opnamewaarden (SUV, *Standardised Uptake Values*). Corticale SUV-ratio's (SUVR's, in verhouding tot de cerebellaire cortex) zijn bij AD-patiënten hoger dan bij gezonde vrijwilligers.

Klinische werkzaamheid

Er is een hoofdonderzoek uitgevoerd bij 31 patiënten die aan het eind van hun leven waren, om de diagnostische prestaties van florbetaben (^{18}F) wat betreft het vaststellen van de dichtheid van corticale neuritische plaques (geen of laag vs. matig of hoog) volgens de CERAD-criteria. De resultaten van de PET-scans werden bij de autopsie van de patiënt vergeleken met de maximale dichtheid van neuritische plaques die werd gemeten op coupes van de middelste frontale gyrus, bovenste en middelste temporale gyrus, inferieure deel van de pariëtale kwab, hippocampus en andere hersengebieden. De cognitieve status van de patiënten kon niet betrouwbaar worden vastgesteld. Bij alle 31 personen leidde een geblindeerde visuele beoordeling van de PET-scans op persoonsniveau, door 3 geblindeerde beoordelaars, in een bij meerderheid beoordeelde sensitiviteit van 100% (95% BI: 80,5-100%) en een specificiteit van 85,7% (95% BI: 67,4-100%). In een post-hoc-analyse bedroegen de sensitiviteit en specificiteit van de bij meerderheid beoordeelde visuele beoordeling van de PET-scans op persoonsniveau, vs. histopathologie, in een grotere populatie (74 patiënten) 97,9% (95% BI: 93,8-100%) en 88,9% (95% BI: 77-100%).

De sensitiviteit en specificiteit van florbetaben (^{18}F) voor het schatten van de hoeveelheid afzetting van bèta-amyloïd is verder onderzocht in een aanvullend onderzoek, waarin een andere groep van 5 elektronisch getrainde, geblindeerde beoordelaars beelden interpreteerde van 54 personen die in het hoofdonderzoek tot en met de autopsie werden gevolgd. De histopathologische criteria weken af van de CERAD-criteria. De resultaten waren lager dan de resultaten die in het hoofdonderzoek werden verkregen: de sensitiviteit varieerde van 77,5% tot 90% en de specificiteit van 62,5 tot 85,7%. De overeenkomst tussen beoordelaars varieerde, bij gebruikmaking van de kappawaarden van Fleiss, van 0,68 tot 0,87. Wanneer de resultaten van de PET-scanmeting voor alle patiënten (dezelfde als die werden gebruikt voor het oorspronkelijke hoofdonderzoek en de daarbij horende post-hoc-analyse) werden vergeleken met de beoordeling van de histopathologie, bedroegen de bij meerderheid beoordeelde sensitiviteit en specificiteit respectievelijk 100% (95% BI: 89,4-100%) en 71,4% (95% BI: 52,1-90,8%).

In een longitudinaal onderzoek werden bij 45 personen met een klinische diagnose van milde cognitieve functiestoornis (MCI, *mild cognitive impairment*) bij aanvang van het onderzoek florbetaben (^{18}F)-PET-scans opgenomen, en deze personen werden gedurende 24 maanden gevolgd om de relatie tussen beeldvorming met florbetaben (^{18}F) en veranderingen in de status van de diagnose te evalueren. 29 (64,4%) van de MCI-patiënten had een positieve florbetaben (^{18}F)-PET-scan. Bij de follow-up na 24 maanden waren 19 patiënten (42,2%) geconverteerd naar klinische AD. Van de 29 MCI-patiënten met een positieve PET-scan waren er na 24 maanden 19 (65,5%) klinisch geclassificeerd als geconverteerd naar klinische AD, vergeleken met 0 (0%) van de 16 patiënten met een negatieve scan. De sensitiviteit van florbetaben (^{18}F)-scans voor het aantonen van het conversiepercentage van MCI naar AD was bij 19 patiënten met conversie 100%, de specificiteit was bij 26 patiënten zonder conversie 61,5% (95% BI: 42,8-80,2%) en de positieve waarschijnlijkheidsratio bedroeg 2,60 (1,60-4,23). Door de gebruikte opzet van dit onderzoek is het niet mogelijk om een schatting te maken van het risico van progressie van MCI tot klinische AD.

Aanvullend gebruik van kwantitatieve informatie over beeldinterpretatie

De betrouwbaarheid van het gebruik van kwantitatieve informatie als aanvulling op visuele inspectie werd geanalyseerd in een retrospectief klinisch onderzoek waarin het volgende werd beoordeeld: (i) de diagnostische prestaties (d.w.z. gevoeligheid en specificiteit) van de kwantitatieve beoordeling van florbetaben PET-scans vergeleken met de histopathologische bevestiging bij de detectie van bèta-amyloïde neuritische plaques in de hersenen van patiënten aan het einde van hun leven (n=81) en jonge, cognitief normale, gezonde controles (n=10) en (ii) de overeenstemming tussen de meerderheid van de visuele lezing van vijf onafhankelijk geblindeerde lezers en kwantitatieve beoordeling van florbetaben PET-scans (n=386). Drie CE-gemarkeerde softwarepakketten, gebruikmakend van het hele cerebellum als referentiegebied, werden gebruikt voor het inschatten van bèta-amyloïde lading met gestandaardiseerde opnamewaarden (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1,4) of centiloiden (MIMneuro v.7.1.2). Alle scans werden gecontroleerd op kwaliteit om te zorgen voor correcte positionering van de gebieden van interesse; casussen die niet door de kwaliteitscontrole kwamen, werden uitgesloten van de analyse (bij gemiddeld 2,6% van de gevallen geanalyseerd met CE-gemarkeerde software). De gemiddelde gevoeligheid en specificiteit in drie CE-gemarkeerde softwarepakketten voor amyloïdkwantificering was respectievelijk $95,8 \pm 1,8\%$ en $98,1 \pm 1,4\%$. De drempelwaarden voor kwantificering van amyloïde plaques werden afgeleid van monsters met postmortem-bevestiging van de amyloïde status van de hersenen als de waarheidsnorm (standard of truth) (uit pivotaal klinisch autopsiecohort) met behulp van analyse van de ROC-curve (Receiver Operating Characteristics). In een tweede dataset werden de afgeleide drempels gebruikt voor het categoriseren van een testcohort en voor het vergelijken van de binaire kwantitatieve beoordeling en visuele lezing. In een op kwaliteit gecontroleerde dataset was de gemiddelde overeenstemming tussen de visuele lezing en de CE-gemarkeerde softwarepakketten $91,2 \pm 1,7\%$ en $96,2 \pm 1,8\%$ in een subgroep waarin een groep lezers consensus hadden tussen de visuele beoordeling, dat wil zeggen, alle lezers beoordeelde de scans op dezelfde manier.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met florbetaben (^{18}F) in alle subgroepen van pediatrische patiënten, omdat de ziekte of aandoening waarvoor het specifieke geneesmiddel is bedoeld alleen bij

volwassenen voorkomt en het specifieke geneesmiddel geen significant therapeutisch voordeel vertegenwoordigt ten opzichte van bestaande behandelingen voor pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze bolusinjectie wordt 10 min na de injectie een concentratie radioactiviteit van 2-3% geïnjecteerde dosis/l bereikt in arterieel plasma.

Florbetaben (^{18}F) is voor een groot deel gebonden aan plasma-eiwitten (> 98,5%).

Opname in organen

De opname van radioactiviteit in de hersenen verloopt snel, waarbij 10 minuten na de injectie een waarde van ongeveer 6% van de geïnjecteerde hoeveelheid radioactiviteit wordt bereikt.

Gezonde controles vertonen relatief lage hoeveelheden retentie van florbetaben (^{18}F) in de cortex. De hoogste opname vindt plaats in de pons en in andere gebieden met witte substantie. Bij personen met AD vertonen de corticale en striatale gebieden een significant grotere opname dan bij controles. Bij personen met AD is er, evenals bij controles, een hoge retentie in de pons en in andere gebieden met witte substantie.

Er is in sommige gevallen ook opname vastgesteld in extracerebrale structuren, bijvoorbeeld in het gezicht, in de hoofdhuid en in bot. De reden van deze accumulatie is niet bekend, maar hij kan worden veroorzaakt door accumulatie van florbetaben (^{18}F) of een van zijn radioactieve metabolieten, of door radioactiviteit van bloed. Restactiviteit in de midsagittale sinus kan soms worden waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van de aanwezigheid van tracer in de bloedpool.

De biofysische basis van de retentie van florbetaben (^{18}F) in de witte substantie van levende humane hersenen kan niet met zekerheid worden verklaard. Er is een hypothese gesteld dat specifieke binding van het radiofarmacon aan de lipidenbevattende myelineschicht kan bijdragen aan de retentie in de witte substantie.

Eliminatie

Florbetaben (^{18}F) wordt uit plasma van AD-patiënten geëlimineerd met een gemiddelde biologische halfwaardetijd van ongeveer 1 uur. Ongeveer 4 uur na de injectie kon er geen radioactiviteit meer worden gemeten in bloed.

Op basis van *in vitro* onderzoeken wordt florbetaben (^{18}F) voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2J2 en CYP4F2.

12 uur na de injectie is tot ongeveer 30% van de geïnjecteerde radioactiviteit uitgescheiden in de urine. Op latere tijdstippen was het niet meer mogelijk de activiteit in de urine te kwantificeren.

Halveringstijd

Fluorine (^{18}F) heeft een fysische halveringstijd van 110 minuten.

12 uur na de injectie is 98,93% van de activiteit vervallen, en 24 uur na de injectie is 99,99% van de activiteit vervallen.

Nier- en leverfunctiestoornissen

De farmacokinetiek bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornis is niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige en

herhaalde dosering, en genotoxiciteit. De potentiële toxiciteit van herhaalde intraveneuze injecties met florbetaben (^{18}F) gedurende 28 dagen is getest bij ratten en honden, waarbij werd vastgesteld dat de NOAEL ten minste 20 maal de maximale dosis voor mensen was.

Er zijn geen langetermijnonderzoeken en carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd, omdat het geneesmiddel niet bedoeld is voor regelmatige of continue toediening.

Er zijn geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ascorbinezuur
Watervrije ethanol
Macrogol 400
Natriumascorbaat (voor pH-instelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Maximaal 10 uur vanaf het einde van de synthese.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Radiofarmaca dienen te worden bewaard in overeenstemming met de landelijke regelgeving voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloos 15 mL type I-glas injectieflacon, afgesloten met een chlorobutylrubberen stop en aluminium verzegeling.

Elke multidoseringsinjectieflacon bevat 1 tot 10 mL oplossing, op de datum en het tijdstip van kalibratie (ToC) overeenkomend met 300 tot 3000 MBq.

Als gevolg van verschillen in het fabricageproces is het mogelijk dat sommige injectieflacons met een doorgepriekte rubberen stop worden geleverd.

Verpakkingsgrootte: één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaca mogen alleen in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en worden toegediend door hiertoe bevoegde personen in een hiervoor bestemde klinische setting. De ontvangst, de opslag, het gebruik, het vervoer en de verwijdering ervan vallen onder de voorschriften en/of de desbetreffende vergunningen van de officiële bevoegde instantie.

Radiofarmaca dienen op zodanige wijze te worden bereid dat zowel aan de eisen van stralingsveiligheid als aan de eisen ten aanzien van de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Als de injectieflacon op enige manier beschadigd is, mag hij niet worden gebruikt.

Toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd, dat de risico's van contaminatie van het geneesmiddel en van bestraling van de gebruiker tot een minimum worden beperkt. Toereikende afscherming is verplicht.

De toediening van radiofarmaca genereert risico's voor andere personen (met inbegrip van zwangere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg) van uitwendige straling of contaminatie door morsen van urine, braken, enz. Daarom moeten voorzorgen worden genomen ter bescherming tegen straling, in overeenstemming met de landelijke regelgeving.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Life Molecular Imaging GmbH
Tegeler Strasse 6-7
Wedding
Berlin
13353
Duitsland
e-mail: gra@life-mi.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/906/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening: 20. februari 2014
Datum verlenging van de vergunning: 20. November 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2023

11. DOSIMETRIE

De onderstaande tabel laat de dosimetrie zien zoals is berekend met de OLINDA-software (Organ Level Internal Dose Assessment).

De geschatte geabsorbeerde stralingsdoses in organen staan vermeld in Tabel 4, met gegevens afkomstig van blanke gezonde vrijwilligers (n=17). De dosimetrieberekeningen werden aangepast aan het volwassenenmodel (met een lichaamsgewicht van 70 kg).

Tabel 4: Geschatte geabsorbeerde stralingsdoses na intraveneuze injectie van Neuraceq bij blanke personen

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende hoeveelheid activiteit [mGy/MBq]
Bijnieren	0,0130
Hersenen	0,0125
Borsten	0,0074
Galblaas	0,137
Maag-darmkanaal	
Onderste deel van de dikke darm	0,0351
Dunne darm	0,0314
Maag	0,0116
Bovenste deel van de dikke darm	0,0382
Hart	0,0139
Nieren	0,0238
Lever	0,0386
Longen	0,0148
Spiere	0,00948
Ovaria	0,0156
Pancreas	0,0139
Rood beenmerg	0,0122
Osteogene cellen	0,0148
Huid	0,00689
Milt	0,0102
Testes	0,00913
Thymus	0,00892
Schildklier	0,00842
Blaas	0,0695
Uterus	0,0163
Andere organen	0,0110
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0193

De effectieve dosis na toediening van een dosis met de maximale aanbevolen hoeveelheid activiteit van 360 MBq voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 7,0 mSv. Indien als onderdeel van de PET-procedure tegelijkertijd een CT-scan wordt opgenomen, zal de blootstelling aan ioniserende straling stijgen in een mate die afhankelijk is van de instellingen die bij de CT-opname worden gebruikt. Voor een toegediende activiteit van 360 MBq is de typische stralingsdosis voor het doelorgaan (hersenen) 4,5 mGy.

Voor een toegediende activiteit van 360 MBq zijn de kenmerkende stralingsdoses voor de kritische organen, galblaas, urineblaas, wand van het bovenste deel van de dikke darm, wand van het onderste deel van de dikke darm, dunne darm en lever respectievelijk 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy en 13,9 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Wijze van bereiding

Vóór gebruik moet de verpakking worden gecontroleerd en moet de activiteit met een dosiskalibrator worden gemeten.

Opzuigen dient te gebeuren onder aseptische omstandigheden. De injectieflacons mogen niet worden geopend voordat de stop is gedesinfecteerd. De oplossing dient door de stop heen te worden

opgezogen met een injectiespuit voor een enkelvoudige dosis die is voorzien van een geschikt veiligheidsscherm en een steriele wegwerpnaald, of met een goedgekeurd geautomatiseerd toedieningssysteem. Als de injectieflacon op enige manier beschadigd is, mag het geneesmiddel niet worden gebruikt.

Florbetaben (^{18}F) mag niet worden verdund.

De dosis wordt via een intraveneuze, langzame bolusinjectie (6 sec/mL) toegediend, gevolgd door een spoeling met ongeveer 10 mL natriumchloride 9 mg/mL (0,9%) oplossing voor injectie, om te verzekeren dat de dosis volledig is toegediend. Als het injectievolume tussen de 0,5 mL en 1 mL ligt, mogen alleen injectiespuiten van de juiste grootte (1 mL) worden gebruikt en dient de spuit te worden uitgespoeld met natriumchlorideoplossing.

Florbetaben (^{18}F) moet intraveneus worden geïnjecteerd om bestraling als gevolg van lokale extravasatie en beeldvormingsartefacten te vermijden.

Kwaliteitscontrole

De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen waar geen zichtbare deeltjes in aanwezig zijn, mogen worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neuraceq 300 MBq/mL Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder mL Injektionslösung enthält zum Kalibrierzeitpunkt 300 MBq Florbetaben (^{18}F).
Die Aktivität je Durchstechflasche liegt zum Kalibrierzeitpunkt zwischen 300 MBq und 3.000 MBq.

Fluor (^{18}F) zerfällt mit einer Halbwertszeit von etwa 110 Minuten unter Positronenemission mit einer Energie von 634 keV und anschließender Emission von Annihilierungsphotonen mit einer Energie von 511 keV zu stabilem Sauerstoff (^{18}O).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 1,2 g Ethanol und bis zu 33 mg Natrium pro Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

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

Eine negative Aufnahme zeigt wenige bis keine Plaques und spricht gegen eine Alzheimer-Krankheit-Diagnose. Zu den Einschränkungen bei der Interpretation einer positiven Aufnahme siehe die Abschnitte 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Die empfohlene Aktivität für einen Erwachsenen beträgt 300 MBq Florbetaben (^{18}F). Die Höchstdosis darf 360 MBq nicht überschreiten und zum Zeitpunkt der Gabe 240 MBq nicht unterschreiten. Das zu injizierende Volumen von Neuraceq kann 0,5 bis 10 mL betragen, um die Zielaktivität von 300 MBq zum Zeitpunkt der intravenösen Verabreichung zu erreichen.

Besondere Personengruppen

Ältere Patienten

Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Eine sorgfältige Abwägung der abzuwendenden Aktivität ist erforderlich, da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Strahlenexposition besteht (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Neuraceq bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Neuraceq ist zur intravenösen Anwendung und zur Anwendung als Mehrfachentnahme.

Die Aktivität von Florbetaben (^{18}F) muss unmittelbar vor der Injektion mit einem Aktivimeter (Dosiskalibrator) gemessen werden.

Neuraceq darf nicht verdünnt werden.

Die Dosis wird intravenös als langsamer Bolus injiziert (6 Sek./mL) gefolgt von einer Spülung mit ungefähr 10 mL isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke, um die vollständige Gabe der Dosis sicherzustellen. Bei einem Injektionsvolumen zwischen 0,5 und 1 mL dürfen nur Spritzen geeigneter Größe (1 mL) verwendet werden. Die Spritze muss mit Natriumchloridlösung gespült werden (siehe Abschnitt 12).

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

Bildakquisition

Ungefähr 90 Minuten nach der intravenösen Injektion von Florbetaben (^{18}F) sollte eine 20-minütige PET-Aufnahme beginnen.

Die Patienten sollten dabei auf dem Rücken liegen, wobei der Kopf so positioniert wird, dass das Gehirn und auch das Cerebellum im Bildbereich des PET-Scanners zentriert sind. Zur Verminderung von Kopfbewegungen können Bänder oder andere flexible Gurte verwendet werden. Bei der Rekonstruktion sollte eine Schwächungskorrektur erfolgen, sodass sich eine transaxiale Pixelgröße zwischen 2,0 und 3,0 mm ergibt.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Individuelle Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses

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

Nieren- und Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Interpretation der Neuraceq-Aufnahmen

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

Die PET-Aufnahmen werden in transaxialer Orientierung mithilfe einer Grau-Skala beurteilt. Der Auswerter vergleicht die Signalintensität der kortikalen grauen Substanz mit der maximalen Signalintensität der weißen Substanz. Die Aufnahmen werden systematisch ausgewertet (Abbildung 1), beginnend auf Höhe des Kleinhirns und weiter nach oben durch den lateralen Temporallappen und den Frontallappen zum Bereich des posterioren cingulären Cortex und des Precuneus und schließlich zum Parietallappen.

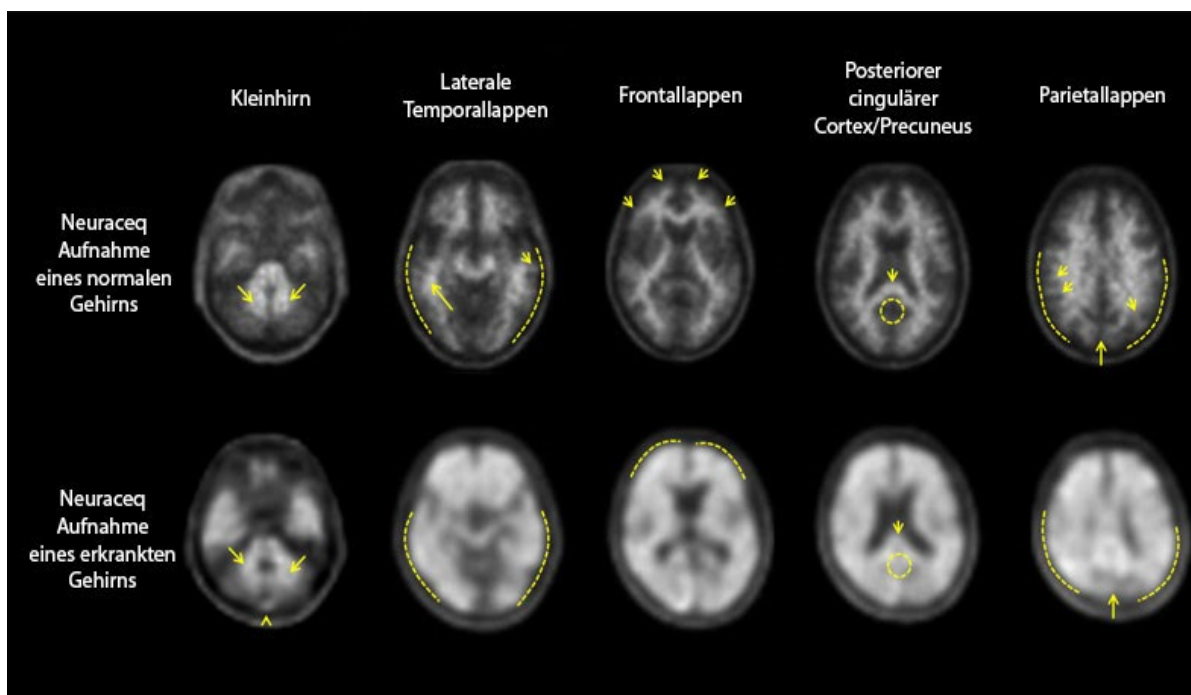
Die Beurteilung der Aufnahmen erfolgt anhand des visuellen Vergleichs der Aktivität in der kortikalen grauen Substanz mit der Aktivität in der angrenzenden kortikalen weißen Substanz. Jede dieser Gehirnregionen (lateraler Temporal- und Frontallappen, posteriorer cingulärer Cortex, Precuneus und Parietallappen) ist systematisch visuell zu begutachten und gemäß dem Score für die regionale kortikale Tracer-Anreicherung (*Regional Cortical Tracer Uptake*, RCTU) zu bewerten (Tabelle 1).

Tabelle 1: Definitionen der kortikalen Tracer-Anreicherung (*Regional Cortical Tracer Uptake, RCTU*)

RCTU-Score	Bewertungsgrundlage
1 (Keine Tracer-Anreicherung)	Die Tracer-Anreicherung (d. h. die Signalintensität) in der grauen Substanz ist geringer als in der weißen Substanz.
2 (Mittlere ausgeprägte Tracer-Anreicherung)	Kleinere(r) Bereich(e) mit einer Tracer-Anreicherung, die mindestens so groß ist wie in der weißen Substanz; erstreckt sich über die Grenze zur weißen Substanz hinaus bis zum äußeren kortikalen Rand und tritt in der Mehrzahl der Schnittbilder der entsprechenden Region auf.
3 (Umfangreiche Tracer-Anreicherung)	Großer zusammenhängender Bereich mit einer Tracer-Anreicherung, die mindestens so groß ist wie in der weißen Substanz und sich über die Grenze zur weißen Substanz hinaus bis zum äußeren kortikalen Rand erstreckt und in der gesamten Region einschließlich der Mehrzahl der Schnittbilder der entsprechenden Region auftritt.

Hinweis: Um positiv für eine Tracer-Anreicherung im Cortex bewertet zu werden, muss der Befund in der Mehrzahl der Schnittbilder der fraglichen Region aufgetreten sein.

Abbildung 1: Neuraceq-PET-Fälle mit Beispielen für Aufnahmen eines negativen Florbetaben (^{18}F) PET-Scans, (obere Reihe) und eines positiven Scans, (untere Reihe).



Die Gesamtbewertung der visuellen PET-Scan-Auswertung ist Patienten-basiert und stützt sich auf ein binäres Ergebnis als „positiv“ oder „negativ“. Ein Patient wird gemäß dem Score für die Belastung des Gehirns mit Beta-Amyloid-Plaques (*Brain Amyloid Plaque Load, BAPL*; Tabelle 2), der sich von den RCTU-Scores der vier Gehirnregionen ableitet (Tabelle 1), als „positiv“ oder „negativ“ eingestuft.

Tabelle 2: Definition der Gehirnbelastung mit Amyloid-Plaques (*Brain Amyloid Plaque Load*, BAPL)

Bewertung	BAPL-Score		Bewertungsgrundlage
Negativer Scan	1	Aufnahme ohne Beta-Amyloid-Ablagerung	RCTU-Score 1 in jeder der vier Gehirnregionen (lateraler
Positiver Scan	2	Aufnahme mit mittleren Beta-Amyloid-Ablagerungen	RCTU-Score 2 in einer oder allen 4 Gehirnregionen und kein Score von 3 in einer dieser 4 Gehirnregionen
	3	Aufnahme mit umfangreichen Beta-Amyloid-Ablagerungen	RCTU-Score 3 in mindestens einer der 4 Gehirnregionen

Verwendung quantitativer Informationen als Ergänzung zur visuellen Beurteilung

Quantitative Informationen, generiert von CE-gekennzeichneter Quantifizierungssoftware für die Quantifizierung von Beta-Amyloid-PET-Scans, können ergänzend zur visuellen Auswertung verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Nutzer von CE-gekennzeichneter Software müssen vom Hersteller geschult werden und die Quantifizierung gemäß den Anweisungen des Herstellers und einschließlich Qualitätskontrolle des quantitativen Prozesses durchführen. Die Auswerter sollten den Scan visuell beurteilen und dann das Quantifizierungsergebnis mit typischen Bereichen für negative und positive Scans vergleichen. Wenn die Quantifizierungswerte nicht mit der visuellen Beurteilung übereinstimmen, sollte der Auswerter die folgenden Aspekte überprüfen:

1. Gegebenenfalls ist zu prüfen, ob die Untersuchungsbereiche (Region of Interest - ROI) in der grauen Substanz des Gehirns richtig, ohne Einschluss signifikanter Bereiche mit weißer Substanz oder Liquor, platziert wurden. Die potenziellen Auswirkungen von Atrophie und Vergrößerung der Ventrikel auf die Quantifizierung sind zu berücksichtigen.
2. Gegebenenfalls ist die korrekte Positionierung der Untersuchungsbereiche in Referenzregionen zu überprüfen. Die potenziellen Auswirkungen möglicher struktureller Anomalien auf die Quantifizierung sind zu berücksichtigen.
3. Die Grundlage für eine visuelle Bewertung als „positiv“ oder „negativ“ ist zu prüfen:
 - a. Im Falle eines Amyloid-positiven visuellen Erstbefundes und einer negativen Quantifizierung muss der Auswerter abwägen, ob die positive visuelle Auswertung auf Tracer-Anreicherung in Regionen, die von der Quantifizierungssoftware nicht beurteilt wurden, zurückzuführen sein könnte. Auch eine fokale Anreicherung kann zu einer negativen Quantifizierung führen, wenn die Software einen großen Bereich beurteilt. Ebenso kann eine schwere Atrophie zu einer Signalreduktion und negativen Quantifizierungsergebnissen führen.
 - b. Im Falle eines Amyloid-negativen visuellen Erstbefundes und einer Amyloid-positiven Quantifizierung muss die korrekte Positionierung der Untersuchungsbereiche in Referenzregionen und im Kortex überprüft werden, um festzustellen, ob weiße Substanz erfasst wurde, was die Quantifizierungswerte erhöhen kann.
4. Eine abschließende Auswertung der PET-Aufnahme sollte auf der visuellen Auswertung nach Durchführung der Überprüfung gemäß Schritt 1 bis 3 basieren.

Einschränkungen der Anwendbarkeit

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

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

Die Wirksamkeit von Florbetaben (¹⁸F) zur Vorhersage der Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit oder zur Überwachung eines Therapieansprechens ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

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

In einigen Fällen wurde eine erhöhte Anreicherung in extrazerebralen Strukturen wie Gesicht, Kopfhaut und Knochen festgestellt. Im Sinus sagittalis superior kann manchmal eine Restaktivität beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nach der Untersuchung

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

Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 33 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 1,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Eine Dosis von 360 MBq dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg würde einer Exposition von bis zu 17 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 2,9 mg/100 mL führen kann.

Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 mL Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 mL.

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z.B. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen, insbesondere bei kleinen Kindern mit niedriger oder unreifer Stoffwechsellkapazität.

Vorsichtsmaßnahmen im Hinblick auf eine Umweltgefährdung, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

In Bindungsassays mit Radioliganden wurde bei Verwendung einer breiten Palette an tierischen und menschlichen Rezeptoren, Ionenkanälen und Transportern keine signifikante Bindung festgestellt.

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen ergaben keine Hinweise auf eine mögliche Hemmung des Cytochrom-P450-Enzymsystems.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls beabsichtigt ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein Radiopharmakon zu verabreichen, ist es wichtig festzustellen, ob diese Frau schwanger ist oder nicht. Jede Frau mit ausgebliebener Menstruation muss als schwanger betrachtet werden, bis das Gegenteil bewiesen ist. Bestehen Zweifel hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (falls eine Regelblutung ausgeblieben ist, falls die Regelblutungen sehr unregelmäßig sind usw.), müssen der Patientin alternative Untersuchungsmethoden angeboten werden, bei denen keine ionisierende Strahlung eingesetzt wird (sofern es diese gibt).

Schwangerschaft

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Fötus. Deshalb dürfen während einer Schwangerschaft nur zwingend erforderliche Untersuchungen durchgeführt werden, bei denen der wahrscheinliche Nutzen weit größer ist, als das von Mutter und ungeborenem Kind eingegangene Risiko.

Es wurden keine Studien an Schwangeren durchgeführt. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität von Florbetaben (^{18}F) durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3.).

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Florbetaben (^{18}F) in die Muttermilch ausgeschieden wird. Vor der Verabreichung eines Radiopharmakons an eine stillende Mutter sollte geprüft werden, ob eine Verschiebung der Untersuchung auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillperiode möglich ist, und ob im Hinblick auf die Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch das am besten geeignete Radiopharmakon gewählt wurde. Wenn die Anwendung unerlässlich ist, muss das Stillen 24 Stunden lang unterbrochen und die abgepumpte Milch verworfen werden.

Enger Kontakt mit Kleinkindern sollte in den ersten 24 Stunden nach der Injektion eingeschränkt werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

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

Neuraceq hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Neuraceq beruht auf den Daten von 1.295 Verabreichungen von Neuraceq an 1.077 Patienten sowie 12 Patienten, die nur das Vehikel erhielten. Wiederholte Dosisgaben in jährlichen Abständen ergaben keine Unterschiede im Sicherheitsprofil nach der ersten, zweiten oder dritten Dosisgabe.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind unter der Überschrift Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Konvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

Tabelle 3: Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		Neuralgie Kopfscherzen Brennen Tremor
Gefäßerkrankungen		Hypotonie Hitzegefühl Hämatom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberfunktion anormal
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Toxischer Hautausschlag Ausschlag Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schmerz in einer Extremität Gliederbeschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle Erythem an der Injektions-/Applikationsstelle	Fieber Ermüdung Wärmegefühl Schmerzen an der Gefäßpunktionsstelle Schmerzen an der Katheterstelle Hämatom an der Injektionsstelle Gereizte Injektionsstelle Reaktion an der Punktionsstelle Beschwerden an der Injektionsstelle Wärme an der Injektionsstelle
Untersuchungen		Kreatinin im Blut erhöht

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Dosis nach Verabreichung der maximalen empfohlenen Aktivität von 300 MBq Florbetaben (¹⁸F) ungefähr 5,8 mSv beträgt, ist das Auftreten dieser Nebenwirkungen mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte

Abteilung Vigilanz

Avenue Galilée – Galileelaan 5/03 1210 BRÜSSEL	Postfach 97 1000 BRÜSSEL Madou
--	--------------------------------------

Website: www.notifierunefetindesirable.bee-mail: adr@fagg-afmps.be**4.9 Überdosierung**

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, zentrales Nervensystem; ATC-Code V09AX06

Wirkmechanismus

Florbetaben (^{18}F) bindet an neuritische β -Amyloid-Plaques im Gehirn. *In vitro* zeigt Florbetaben (^{18}F) eine nanomolare Bindungsaffinität zu synthetischen β -Amyloidfibrillen und zu Homogenat des Gehirns von Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Darüber hinaus wurde die Bindung von Florbetaben (^{18}F) an β -Amyloid-Plaques in postmortal entnommenen Gehirnschnitten von Alzheimer-Patienten mittels Autoradiographie nachgewiesen und mittels Immunhistochemie oder Bielschowsky-Färbung bestätigt.

Nicht untersucht wurde die quantitative *in-vivo*-Korrelation bei Patienten am Lebensende zwischen der Florbetaben(^{18}F)-Anreicherung in der kortikalen grauen Substanz und den Ablagerungen aus bei der Autopsie entnommenen Proben wurde nicht untersucht. Die *In-vivo*-Bindung von Florbetaben (^{18}F) an andere β -Amyloid-Strukturen oder andere Hirnstrukturen oder Rezeptoren ist derzeit nicht untersucht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei den geringen chemischen Konzentrationen in Neuraceq hat Florbetaben (^{18}F) keine nachweisbare pharmakodynamische Aktivität.

In abgeschlossenen klinischen Studien wurde die Anreicherung von Florbetaben (^{18}F) in 7 vordefinierten kortikalen Hirnbereichen (frontaler, parietaler, lateraler und medialer temporaler und okzipitaler, Cortex und Ncl. Caudatus, posteriorer cingulärer Cortex/Precuneus sowie anteriorer Gyrus cinguli) und im Kleinhirn unter Verwendung von standardisierten Uptake Values (SUV) quantitativ bestimmt. Die kortikalen SUV-Quotienten (SUV-Ratios [SUVRs], relativ zur Kleinhirnrinde) sind bei Alzheimer-Patienten größer als bei gesunden Probanden.

Klinische Wirksamkeit

Eine pivotale Studie mit 31 Patienten am Lebensende zielte darauf ab, die diagnostische Wirksamkeit von Florbetaben (^{18}F) bei der Bestimmung der kortikalen Dichte neuritischer β -Amyloid-Plaques (keine oder geringe versus mittlere oder hohe) gemäß den CERAD-Kriterien zu bestimmen. Die PET-Ergebnisse wurden mit der maximalen Dichte an neuritischen Plaques verglichen, die bei der Autopsie des Patienten an Schnitten des Gyrus frontalis medius, Gyrus temporalis superior, Gyrus temporalis medius, Lobulus parietalis inferior, Hippocampus und anderen Hirnregionen gemessen wurden. Der

kognitive Status der Patienten konnte nicht zuverlässig bestimmt werden. Bei allen 31 Patienten ergab eine verblindete visuelle patientenspezifische PET-Auswertung von 3 verblindeten Auswertern mehrheitlich eine Sensitivität von 100 % (95%-KI: 80,5 - 100 %) und eine Spezifität von 85,7 % (95%-KI: 67,4 - 100 %). In einer Post-hoc-Analyse betrug die Sensitivität und die Spezifität der visuellen Beurteilungen der patientenspezifischen PET-Auswertungen im Vergleich zur Histopathologie in einer größeren Population (74 Patienten) mehrheitlich 97,9 % (95%-KI: 93,8 - 100 %) bzw. 88,9 % (95%-KI: 77 - 100 %).

Die Sensitivität und Spezifität der Bestimmung von Beta-Amyloid-Ablagerungen mit Florbetaben (^{18}F) wurde in einer zusätzlichen Studie weiter untersucht. In dieser Studie bewertete eine andere Gruppe von 5 auf elektronischem Wege geschulten, verblindeten Auswertern die Aufnahmen von 54 Patienten aus der pivotalen Studie, die einschließlich bis zur Autopsie untersucht wurden. Die histopathologischen Kriterien unterschieden sich von den CERAD-Kriterien. Die Ergebnisse waren niedriger als in der pivotalen Studie: die Sensitivität reichte von 77,5 bis 90 % und die Spezifität lag zwischen 62,5 und 85,7 %. Die Übereinstimmung zwischen den Auswertern, beurteilt mit Hilfe der Fleiss'-Kappa-Werte, reichte von 0,68 bis 0,87. Ein Vergleich der PET-Scans mit den histopathologischen Untersuchungen, die von allen Teilnehmern entnommen wurden (die gleichen Proben, die für die originale pivotalen Studie und die Post-hoc-Analyse verwendet wurden), ergab mehrheitlich eine Sensitivität und Spezifität von 100 % (95%-KI: 89,4-100 %) bzw. 71,4 % (95%-KI: 52,1-90,8 %).

In einer Longitudinal-Studie wurde bei 45 Patienten (mit klinischer Diagnose einer leichten kognitiven Beeinträchtigung [*mild cognitive impairment*, MCI]) zu Beginn eine Florbetaben (^{18}F)-PET-Aufnahme angefertigt. Die Patienten wurden dann 24 Monate beobachtet, um den Zusammenhang zwischen der Florbetaben (^{18}F)-Bildgebung und der Veränderung des diagnostischen Status auszuwerten. 29 (64,4 %) der Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung waren bei der PET-Aufnahme Florbetaben (^{18}F) positiv. Bei der Nachuntersuchung nach 24 Monaten wiesen 19 (42,2 %) der Patienten eine klinische Alzheimer-Krankheit auf. Von den 29 Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung, bei denen die PET-Aufnahme positiv war, wurde bei 19 (65,5 %) Patienten 24 Monate später die klinische Diagnose einer Alzheimer-Krankheit gestellt, verglichen mit 0 (0 %) der 16 Patienten, bei denen die Aufnahme negativ war. Die Sensitivität des Florbetaben (^{18}F)-Scans beim Nachweis der Progression von einer leichten kognitiven Beeinträchtigung zu einer Alzheimer-Krankheit betrug bei 19 Patienten, die eine Alzheimer-Krankheit ausgebildet hatten, 100 %, die Spezifität bei 26 Patienten ohne Progression lag bei 61,5 % (95%-KI: 42,8-80,2 %) und die positive Likelihood Ratio betrug 2,60 (1,60-4,23). Das Studiendesign erlaubt keine Abschätzung des Risikos für die Progression von einer leichten kognitiven Beeinträchtigung zu einer klinischen Alzheimer-Krankheit.

Ergänzende Verwendung quantitativer Informationen für die Bildauswertung

Die Zuverlässigkeit der Verwendung quantitativer Informationen ergänzend zur visuellen Inspektion wurde in einer retrospektiven klinischen Studie analysiert. In dieser Studie wurde (i) die diagnostische Leistung (also Sensitivität und Spezifität) der quantitativen Beurteilung der Florbetaben-PET-Scans im Vergleich zur histopathologischen Bestätigung bei der Erkennung von neuritischen Beta-Amyloid-Plaques im Gehirn von Patienten am Lebensende ($n = 81$) und jungen, kognitiv normalen, gesunden Kontrollpersonen ($n = 10$) und (ii) die Übereinstimmung zwischen der mehrheitlichen visuellen Bewertung durch fünf unabhängige, verblindete Auswerter und der quantitativen Bewertung von Florbetaben-PET-Scans ($n = 386$) untersucht. Drei CE-gekennzeichnete Software-Pakete, die das gesamte Kleinhirn als Referenzregion heranziehen, wurden zur Schätzung der Beta-Amyloid-Belastung mittels SUV (standardized uptake value)-Quotienten (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) oder Centiloid (MIMneuro v.7.1.2) eingesetzt. Bei allen Scans wurde mittels Qualitätskontrolle sichergestellt, dass die Untersuchungsbereiche korrekt positioniert waren; Fälle, welche die Qualitätskontrolle nicht bestanden, wurden von der Analyse ausgeschlossen (durchschnittlich 2,6 % der mittels CE-gekennzeichneter Software analysierten Fälle). Die mittlere Sensitivität und Spezifität der drei CE-gekennzeichneten Softwarepakete für Amyloid-Quantifizierung betrug $95,8 \pm 1,8$ % bzw. $98,1 \pm 1,4$ %. Die Grenzwerte für die Amyloid-Quantifizierung wurden aus Proben mit postmortaler Bestätigung des Amyloid-Status des Gehirns als Standard of Truth (aus der ausschlaggebenden klinischen Autopsie-Kohorte) mittels Analyse der ROC (Receiver Operating Characteristics)-Kurve abgeleitet. In einem zweiten Datensatz wurden die abgeleiteten Grenzwerte zur Kategorisierung einer

Testkohorte und für einen Vergleich zwischen der binären quantitativen Bewertung und der visuellen Auswertung herangezogen. In einem qualitätsgeprüften Datensatz betrug die durchschnittliche Übereinstimmung zwischen der visuellen Auswertung und den CE-gekennzeichneten Softwarepaketen $91,2 \pm 1,7 \%$ und $96,2 \pm 1,8 \%$ in einer Untergruppe, in der eine Gruppe von Auswertern einen Konsens bei der visuellen Auswertung hatte, d. h. alle Auswerter beurteilten die Scans auf die gleiche Weise.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Florbetaben (^{18}F) eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt, da die Krankheit oder Beschwerden, für die das spezifische Arzneimittel vorgesehen ist, nur bei Erwachsenen auftreten, und das spezifische Arzneimittel gegenüber verfügbaren Therapien für pädiatrische Patienten keinen signifikanten therapeutischen Nutzen bietet (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach einer intravenösen Bolus-Injektion wird 10 Minuten nach der Injektion im arteriellen Plasma eine Aktivität von 2-3 % der injizierten Dosis/l erreicht.

Florbetaben (^{18}F) ist in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ($> 98,5 \%$).

Organaufnahme

Die Anreicherung der Aktivität im Gehirn erfolgt rasch und erreicht 10 Minuten nach der Injektion einen Wert von 6 % der injizierten Aktivität.

Gesunde Probanden zeigen eine relativ geringe Anreicherung von Florbetaben (^{18}F) im Cortex. Die höchsten Anreicherungswerte wurden für den Pons und andere Bereiche mit weißer Substanz gemessen. Bei Alzheimer-Patienten zeigen Bereiche in Cortex und Striatum eine signifikant größere Anreicherung als bei Kontrollprobanden. Bei Alzheimer-Patienten wie auch bei Kontrollprobanden findet sich im Pons und anderen Bereichen mit weißer Substanz eine umfangreiche Anreicherung.

Zudem wurde in einigen Fällen eine Anreicherung in extrazerebralen Strukturen wie Gesicht, Kopfhaut und Knochen festgestellt. Der Grund hierfür ist nicht bekannt, könnte aber auf eine Anreicherung von Florbetaben (^{18}F) oder eines seiner radioaktiven Metabolite oder auf Radioaktivität im Blut zurückzuführen sein.

In manchen Fällen kann als normale Variation im Sinus sagittalis superior eine Restaktivität beobachtet werden, die wahrscheinlich auf die Anwesenheit des Tracers im Blut zurückzuführen ist.

Die biophysikalische Grundlage der Anreicherung von Florbetaben (^{18}F) in der weißen Substanz im Gehirn lebender Menschen ist nicht vollständig bekannt. Es wird vermutet, dass eine unspezifische Bindung des Radiopharmakons an die lipidhaltigen Myelinscheiden zur Anreicherung in der weißen Substanz beitragen könnte.

Elimination

Florbetaben (^{18}F) wird mit einer mittleren biologischen Halbwertszeit von ungefähr 1 Stunde aus dem Plasma von Alzheimer-Patienten entfernt. Ungefähr 4 Stunden nach der Injektion konnte keine Aktivität im Blut mehr festgestellt werden.

Auf Grundlage von Untersuchungen *in vitro* wird Florbetaben (^{18}F) überwiegend von CYP2J2 und CYP4F2 metabolisiert.

Bis 12 Stunden nach der Injektion werden bis zu ca. 30 % der injizierten Aktivität mit dem Urin ausgeschieden. Zu späteren Zeitpunkten konnte keine weitere Aktivität im Urin nachgewiesen werden.

Halbwertszeit

Fluor (^{18}F) hat eine physikalische Halbwertszeit von 110 Minuten.

Zwölf Stunden nach der Injektion sind 98,93 % der Aktivität zerfallen, und 24 Stunden nach der Injektion sind 99,99 % der Aktivität zerfallen.

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die potenzielle Toxizität einer wiederholten intravenösen Injektion von Florbetaben (¹⁸F) über 28 Tage wurde an Ratten und Hunden untersucht, und der gefundene NOAEL betrug mindestens das 20-Fache der maximalen Humandosis.

Es wurden keine Studien mit chronischer Gabe und zum kanzerogenen Potential durchgeführt, da das Arzneimittel nicht zur regelmäßigen oder kontinuierlichen Verabreichung vorgesehen ist.

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ascorbinsäure
Ethanol
Macrogol 400
Natriumascorbat (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bis zu 10 Stunden ab dem Ende der Synthese.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Radiopharmaka müssen in Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen für radioaktive Substanzen gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose 15-mL- Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme aus Glas Typ I, die mit einem Chlorobutylstopfen und einem Aluminiumsiegel verschlossen ist.

Jede Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme enthält 1 bis 10 mL Lösung, was zum Kalibrierzeitpunkt (ToC) 300 bis 3.000 MBq entspricht.

Aufgrund von Unterschieden im Herstellungsprozess können einige Durchstechflaschen mit punktiertem Gummistopfen ausgeliefert werden.

Packungsgröße: eine Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

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

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

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Life Molecular Imaging GmbH
Tegeler Strasse 6-7
Wedding
Berlin
13353
Deutschland
E-Mail: gra@life-mi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU1/13/906/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Februar 2014
Datum der Verlängerung der Zulassung: 20. November 2018

10. STAND DER INFORMATION

11/2023

11. DOSIMETRIE

Die nachstehende Tabelle zeigt die mit der OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment)-Software berechnete Dosimetrie.

Die geschätzten von den Organen resorbierten Strahlendosen sind in Tabelle 4 aufgeführt und beziehen sich auf Daten von gesunden Freiwilligen kaukasischer Abstammung (n = 17). Die Dosimetrieberechnungen wurden auf Erwachsene (mit einem Körpergewicht von 70 kg) umgerechnet.

Tabelle 4: Geschätzte resorbierte Strahlendosen nach intravenöser Injektion von Neuraceq an Probanden kaukasischer Abstammung

Organ	Resorbierte Dosis je verabreichter Aktivität [mGy/MBq]
Nebennieren	0,0130
Gehirn	0,0125
Mammae	0,0074
Gallenblasenwand	0,137
Gastrointestinaltrakt	
Unterer Dickdarm	0,0351
Dünndarm	0,0314
Magen	0,0116
Oberer Dickdarm	0,0382
Herz	0,0139
Nieren	0,0238
Leber	0,0386
Lunge	0,0148
Muskeln	0,00948
Ovarien	0,0156
Pankreas	0,0139
Rotes Knochenmark	0,0122
Osteogene Zellen	0,0148
Haut	0,00689
Milz	0,0102
Hoden	0,00913
Thymus	0,00892
Schilddrüse	0,00842
Blase	0,0695
Uterus	0,0163
Übrige Organe	0,0110
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0193

Die effektive Dosis nach Gabe der maximal empfohlenen Aktivität von 360 MBq beträgt bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg ungefähr 7,0 mSv. Wenn im Rahmen der PET-Aufnahme gleichzeitig ein CT durchgeführt wird, erhöht sich die Strahlenbelastung in Abhängigkeit von den für die CT-Aufnahme gemachten Einstellungen. Bei einer verabreichten Aktivität von 360 MBq beträgt die übliche resorbierte Strahlendosis am Zielorgan (Gehirn) 4,5 mGy.

Bei einer verabreichten Aktivität von 360 MBq beträgt die üblicherweise an kritischen Organen resorbierte Strahlendosis 49,3 mGy an der Gallenblase, 25,0 mGy an der Harnblase, 13,8 mGy an der oberen Dickdarmwand, 12,6 mGy an der unteren Dickdarmwand, 11,3 mGy am Dünndarm und 13,9 mGy an der Leber.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Zubereitung

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

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

Florbetaben (^{18}F) darf nicht verdünnt werden.

Die Dosis wird durch eine langsame intravenöse Bolusinjektion (6 Sek./mL) gefolgt von einer Spülung mit ungefähr 10 mL isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke verabreicht, um die vollständige Gabe der Dosis sicherzustellen. Bei einem Injektionsvolumen zwischen 0,5 und 1 mL dürfen nur Spritzen geeigneter Größe (1 mL) verwendet werden. Die Spritze muss mit Natriumchloridlösung gespült werden.

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

Qualitätskontrolle

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

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

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

**Life Molecular Imaging GmbH
Tegeler Strasse 6-7
Wedding
Berlin
13353
Allemagne / Duitsland / Deutschland**