

Neuraceq 300 MBq/ml injekční roztok

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Neuraceq 300 MBq/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje florbetabenem (^{18}F) 300 MBq k datu a času kalibrace.

Aktivita v jedné injekční lahvičce je v rozmezí od 300 MBq do 3000 MBq ke dni a času kalibrace.

Fluor (^{18}F) se rozpadá na stabilní kyslík (^{18}O) s poločasem přibližně 110 minut emitováním pozitronového záření 634 keV, následované fotonickým anihilačním zářením 511 keV.

Pomocná látka/pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje až 1,2 g ethanolu a nejvýše 33 mg sodíku v jedné dávce (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Neuraceq je radiofarmakum indikované k použití při pozitronové emisní tomografii (PET) k zobrazování hustoty β -amyloidových neuritických plaků v mozku dospělých pacientů s kognitivní poruchou, kteří jsou hodnoceni pro Alzheimerovu chorobu (AD) a jiné příčiny kognitivních poruch. Neuraceq se používá ve spojení s klinickým hodnocením.

Negativní sken znamená rozptýlené nebo žádné plaky, což není v souladu s diagnózou AD. Omezení v interpretaci pozitivního skenu naleznete v bodě 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

PET sken s florbetabenem (^{18}F) má být požadován lékaři se zkušenostmi v klinické léčbě neurodegenerativních onemocnění.

Snímky s přípravkem Neuraceq by měli interpretovat pouze odečítatelé vyškolení v interpretaci PET snímků s florbetabenem (^{18}F). V případě nejistoty ohledně lokalizace šedé hmoty a hranice šedé a bílé hmoty na PET skenu (viz bod 4.4) se doporučuje provést novou počítačovou tomografii (CT) nebo magnetickou rezonanci (MR) společně s PET ke spojení snímků v rámci kombinace PET-CT nebo PET-MR.

Dávkování

Doporučená aktivita pro dospělého je 300 MBq florbetabenu (^{18}F). Maximální dávka by neměla překročit 360 MBq a nesmí klesnout pod 240 MBq v době podání. Množství injekčně podaného přípravku Neuraceq může být od 0,5 do 10 ml, aby bylo možné zajistit cílovou aktivitu 300 MBq v době intravenózního podání.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování v závislosti na věku.

Porucha funkce ledvin a jater

Je třeba pečlivě zvážit aktivitu, která má být podána, protože může u těchto pacientů dojít ke zvýšení radiační expozice (viz bod 4.4).

Nebyly provedeny rozsáhlé studie hodnotící rozmezí a úpravy dávek léčivého přípravku v běžné a zvláštní populaci. Farmakokinetika florbetabenu (^{18}F) u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla charakterizována.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Neuraceq u pediatrické populace.

Způsob podání

Neuraceq je určen k intravenóznímu podání a pro vícedávkové použití.

Aktivita florbetabenu (^{18}F) se musí měřit aktivimetrem (kalibrátor dávkování) bezprostředně před injekcí.

Neuraceq se nesmí ředit.

Dávka se podává pomalou intravenózní bolusovou injekcí (6 s/ml) s následným proplachem asi 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro zajištění aplikace celé dávky. Pokud je objem injekce mezi 0,5 a 1 ml, je třeba používat pouze stříkačky odpovídající velikosti (1 ml) a stříkačku je třeba propláchnout roztokem chloridu sodného (viz bod 12).

Injekce florbetabenu (^{18}F) se musí podávat intravenózně, aby se předešlo ozáření v důsledku lokální extravazace a také rušivým obrazovým artefaktům.

Pořízení snímku

20minutový PET snímek má být získán přibližně 90 minut po intravenózním podání florbetabenu (^{18}F).

Pacient má být v poloze na břiše s hlavou umístěnou se středem mozku, včetně mozečku, v zorném poli PET skeneru. K omezení pohybu hlavy může být použita páska nebo jiná flexibilní opěrka hlavy. Rekonstrukce by měla zahrnovat zeslabení korekce s výslednou velikostí transaxiálního pixelu mezi 2,0 a 3,0 mm.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Odůvodnění individuálního přínosu/rizika

Pro každého pacienta musí být radiační expozice odůvodněná pravděpodobným přínosem. Podaná aktivita by měla v každém případě být co nejnižší, aby ale byly získány potřebné diagnostické informace.

Porucha funkce ledvin a jater

U těchto pacientů je třeba pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika, protože může dojít ke zvýšené radiační expozici. Florbetaben (^{18}F) se vylučuje primárně prostřednictvím hepatobiliárního systému a pacienti s poruchou funkce jater mají potenciál zvýšené radiační expozice (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Informace o použití v pediatrické populaci, viz bod 4.2 nebo 5.1.

Interpretace snímků s přípravkem Neuraceq

Snímky s přípravkem Neuraceq by měli interpretovat pouze odečítatelé vyškolení v interpretaci PET snímků s florbetabenem (^{18}F). Negativní sken znamená řídkou nebo žádnou denzitu kortikálních β -amyloidových plaků. Pozitivní sken znamená středně častou až častou denzitu. Byly zaznamenány chyby vyhodnocování snímků při odhadu denzity mozkových neuritických β -amyloidových plaků, včetně falešně negativních a falešně pozitivních výsledků.

PET snímky jsou čteny v transaxiální orientaci pomocí šedé stupnice. Odečítatel by měl porovnat intenzitu signálu kortikální šedé hmoty s maximální intenzitou signálu bílé hmoty. Obrázky je třeba prohlížet systematickým způsobem (obrázek 1) počínaje na úrovni mozečku a posouvání nahoru přes laterální temporální a frontální laloky, potom do oblasti zadního cingulárního kortexu a překuneu a na závěr k parietálnímu laloku.

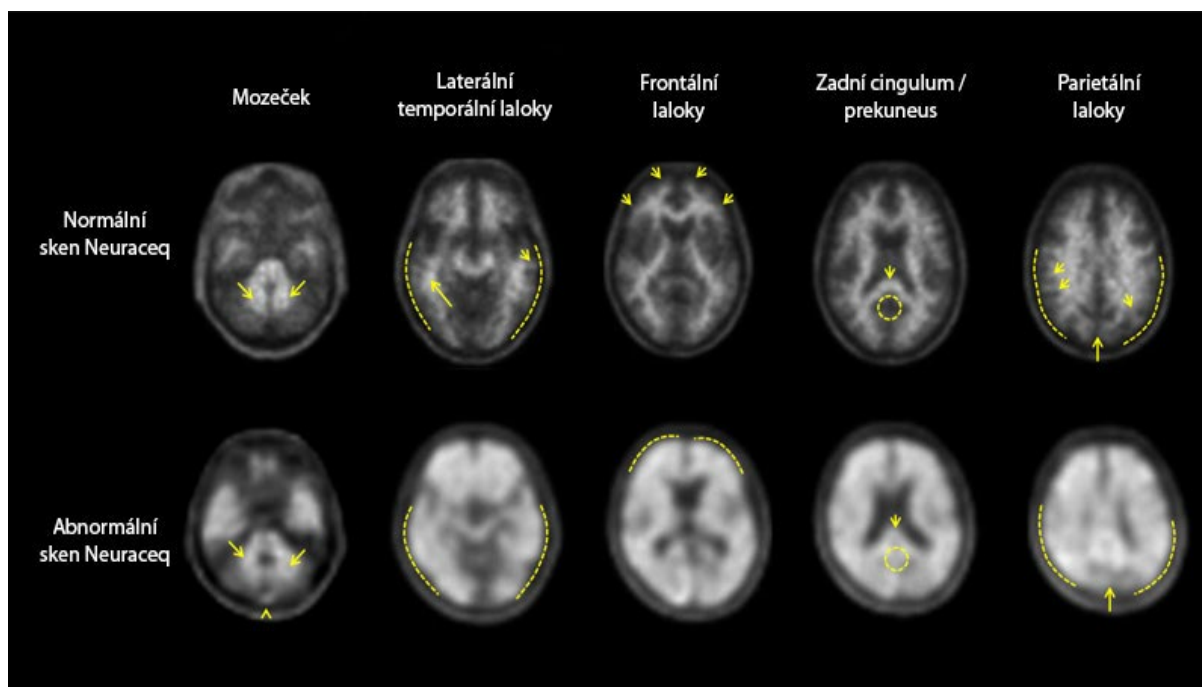
Interpretace snímků se provádí vizuálně porovnáním aktivity v kortikální šedé hmotě s aktivitou v přilehlé kortikální bílé hmotě. Každá z těchto oblastí mozku - laterální temporální, frontální, zadní cingulární oblasti, prekuneus a parietální laloky - má být systematicky vizuálně posouzena a bodově ohodnocena podle skóre regionálního vychytávání stopovací látky v kortikální oblasti (RCTU) (tabulka 1).

Tabulka 1: Definice regionálního vychytávání stopovací látky v kortikální oblasti (Regional cortical tracer uptake, RCTU)

Hodnocení regionálního vychytávání stopovací látky v kortikální oblasti	Podmínky pro hodnocení
1 (bez vychytávání stopovací látky)	Vychytávání stopovací látky (tzn. intenzita signálu) v oblasti šedé hmoty je nižší než v bílé hmotě.
2 (střední vychytávání stopovací látky)	Menší plocha (plochy) vychytávání stopovací látky se rovná nebo je vyšší než v bílé hmotě: přesahující přes okraj bílé hmoty k vnějšímu kortikálnímu okraji a zahrnující většinu řezů v dané oblasti.
3 (výrazné vychytávání stopovací látky)	Velká splývající oblast vychytávání stopovací látky se rovná nebo je větší než oblast, která je přítomna v bílé hmotě, přesahující okraj bílé hmoty k zevnímu okraji kortikální oblasti a zahrnující celou oblast včetně většiny řezů v dané oblasti.

Pozn.: Pro skóre vychytávání stopovací látky v mozkové kůře má být nález přítomen na většině řezů v příslušné oblasti.

Obrázek 1: Případy Neuraceq PET ukazují příklady negativního florbetabenového (¹⁸F) PET skenu (horní řada) a pozitivního skenu (dolní řada).



Celkové rozhodování týkající se posouzení vizuálního PET skenu je založeno na subjektu a na binárním výsledku jako „pozitivní“ nebo „negativní“. Subjekt je klasifikován jako „pozitivní“ nebo „negativní“ na základě skóre zátěže mozkovými amyloidními plaky (brain amyloid plaque load, BAPL) (tabulka 2), které je odvozeno z hodnoty RCTU ve čtyřech oblastech mozku (tabulka 1).

Tabulka 2: Definice zatížení mozku amyloidovými plaky (BAPL)

Zhodnocení:	Skóre BAPL		Pravidlo hodnocení
Negativní sken	1	Sken bez depozice beta-amyloidu	Skóre RCTU 1 v každé ze 4 oblastí mozku (laterální temporální laloky, frontální laloky, zadní cingulární / prekuneus, parietální laloky).
Pozitivní sken	2	Sken se střední depozicí beta-amyloidu	Skóre RCTU 2 v některé ze 4 oblastí mozku a žádné skóre 3 v těchto 4 oblastech mozku.
	3	Sken s výraznou depozicí beta-amyloidu	Skóre RCTU 3 minimálně v jedné ze 4 oblastí mozku

Použití kvantitativních informací jako doplňku vizuálního hodnocení

Kvantitativní informace generované softwarem pro kvantifikaci snímků s označením CE lze pro účely kvantifikace PET snímků beta-amyloidu použít jako doplněk vizuální interpretace (viz bod 5.1). Uživatelé softwaru s označením CE mají být vyškoleni výrobcem a provádět kvantifikaci podle jeho pokynů, a to včetně kontrol kvality kvantitativního procesu. Hodnotitelé mají provést vizuální interpretaci snímku a poté porovnat výsledek kvantifikace s rozsahy typickými pro negativní a pozitivní snímky. Pokud kvantifikační hodnoty neodpovídají vizuálnímu hodnocení, hodnotitel má zkontrolovat následující aspekty:

1. Je-li třeba, má se vyšetřit umístění oblasti zájmu (region of interest, ROI) v oblastech šedé kůry mozkové, aniž by došlo k zahrnutí významných oblastí bílé hmoty nebo mozkomíšního moku. Je třeba zvážit potenciální dopad atrofie a zvětšení komor na kvantifikaci.

2. Je-li třeba, má se zkontrolovat umístění oblasti (oblastí) zájmu referenční oblasti, čímž se potvrdí vhodnost dané oblasti. Je třeba zvážit potenciální dopad možných strukturálních abnormalit na kvantifikaci.
3. Je třeba zkontrolovat podklady pro vizuální stanovení pozitivního nebo negativního nálezu:
 - a. V případě počáteční amyloid-pozitivní vizuální interpretace a negativní kvantifikace má hodnotitel zvážit, zda by se pozitivní vizuální interpretace mohla zakládat na retenci stopovacích látek v oblastech, které nebyly posouzeny kvantitativním softwarem. Hodnotí-li software velkou oblast, v důsledku fokálního vychytávání může rovněž dojít k negativní kvantifikaci. Těžká atrofie může také vést ke snížení signálu a negativním kvantitativním výsledkům.
 - b. V případě počáteční amyloid-negativní vizuální interpretace a amyloid-pozitivní kvantifikace je třeba zkontrolovat přesné umístění oblastí zájmu v referenčních oblastech a kortex, čímž se zjistí, zda odebraný vzorek obsahuje bílou hmotu, která může zvýšit kvantifikační hodnoty.
4. Konečná interpretace PET snímků má být založena na vizuální interpretaci při provedení kontroly, jak je shrnuto v krocích 1 až 3.

Omezení použití

Pozitivní sken nestanoví nezávisle diagnózu AD nebo jiné kognitivní poruchy, protože u asymptomatických starších osob a u některých neurodegenerativních demenci (AD, nemoc s difúzními Lewyho tělísky, demence při Parkinsonově chorobě) může dojít k depozici neuritického plaku v šedé hmotě.

Omezení použití u pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) viz bod 5.1.

Účinnost florbetabenu (^{18}F) na predikci vývoje AD nebo sledování reakce na léčbu nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Některé skeny může být obtížné interpretovat kvůli obrazovému šumu, atrofii se ztenčenou kortikální páskou nebo se obraz rozostří, což může vnést do interpretace chyby. V případech, kdy nelze s jistotou na PET skenu stanovit rozmístění šedé hmoty a hranici šedé a bílé hmoty a jsou k dispozici společně zaznamenané snímky CT nebo MR, měl by odečítatel prohlédnout spojené snímky PET-CT nebo PET-MR pro objasnění vztahu PET radioaktivity a anatomie šedé hmoty.

Zvýšené vychytávání bylo v některých případech zjištěno v extracerebrálních strukturách, jako je obličej, vlasatá pokožka hlavy a kosti. Někdy je možné pozorovat reziduální aktivitu ve středním sagitálním sinu (viz bod 5.2).

Po zákroku

Měl by být omezen těsný kontakt s kojenci a těhotnými ženami v průběhu prvních 24 hodin po aplikaci.

Specifická varování

Tento léčivý přípravek obsahuje až 33 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 1,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Dávka 360 MBq tohoto léčivého přípravku podaná dospělému s tělesnou hmotností 70 kg vede k expozici až 17 mg/kg ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi přibližně o 2,9 mg/100 ml.

Pro porovnání, u dospělého, který vypije slenici vína nebo 500 ml piva, je koncentrace alkoholu v krvi přibližně 50 mg/100 ml.

Současné podávání s léky obsahujícími např. propylenglykol nebo ethanol může vést k akumulaci ethanolu a vyvolat nežádoucí účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Opatření týkající se environmentálního rizika jsou uvedena v bodě 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí *in vivo*.

V testech vazby radioligandu s použitím širokého panelu zvířecích a lidských receptorů, iontových kanálů a transportérů nebyla nalezena žádná významná vazba.

Studie *in vitro* využívající mikrozómy z lidských jater neprokázaly žádnou možnost inhibice enzymatického systému cytochromu P450.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy schopné otěhotnět

Pokud je plánováno podání radiofarmak ženě schopné otěhotnět, je důležité stanovit, zda je nebo není těhotná. Jakákoliv žena, u níž došlo k vynechání menstruace, má být považována za těhotnou, dokud nebude prokázáno, že těhotná není. Pokud existují pochybnosti o potenciálním těhotenství (pokud došlo k vynechání menstruace, pokud je menstruace velmi nepravidelná atd.), je třeba pacientce navrhnout alternativní techniky, které nevyužívají ionizující záření (pokud nějaké existují).

Těhotenství

Radionuklidové postupy prováděné u těhotných žen zahrnují také působení radiační dávky na plod. V průběhu těhotenství by mělo být prováděno pouze nezbytná vyšetření, pokud předpokládaný přínos daleko převyšuje možná rizika pro matku a plod.

Studie u těhotných žen nebyly prováděny. Nebyly prováděny žádné studie na zvířatech za účelem zkoumání účinků florbetabenu (^{18}F) na reprodukci (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se florbetaben (^{18}F) vylučuje do lidského mateřského mléka. Před podáním radiofarmak kojící matce je třeba zvážit možnost odložení podání radionuklidu do doby, až matka přestane kojit a to, jaké zvolit nejvhodnější radiofarmakum s ohledem na vylučování aktivity do mateřského mléka. Je-li podání považováno za nutné, mělo by se kojení přerušit na dobu 24 hodin a odstříkané mléko by se mělo zlikvidovat.

Měl by být omezen těsný kontakt s kojenci v průběhu prvních 24 hodin po injekci.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neuraceq nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Neuraceq je založen na údajích z 1 295 podání přípravku Neuraceq 1 077 subjektům a 12 subjektům, kteří dostávali vehikulum. Opakované podávání v ročních intervalech ukázalo, že není rozdíl v bezpečnostním profilu po první, druhé nebo třetí dávce.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Seznam nežádoucích reakcí

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté
<u>Poruchy nervového systému</u>		Neuralgie Bolest hlavy Pocit pálení Tremor
<u>Cévní poruchy</u>		Hypotenze Zrudnutí Hematom
<u>Gastrointestinální poruchy</u>		Průjem Nauzea
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>		Abnormální jaterní funkce
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>		Toxický kožní výsev Vyrážka Hyperhidróza
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>		Bolest v končetině Diskomfort končetiny
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>	Bolest v místě injekce Erytém v místě injekce / v místě aplikace	Pyrexie Únava Pocit horka Bolest místa punkce cévy Bolest v místě katétru Krevní výron v místě injekce Podráždění v místě injekce Reakce v místě vpichu Diskomfort v místě injekce Teplota v místě injekce
<u>Vyšetření</u>		Zvýšený kreatinin v krvi

Vystavení účinkům ionizujícímu záření je spojeno se vznikem rakoviny a s možným vývojem dědičných defektů. Vzhledem k tomu, že při podání maximální doporučené aktivity 300 MBq florbetabenu (^{18}F) je efektivní dávka asi 5,8 mSv, jsou tyto nežádoucí účinky očekávány s nízkou pravděpodobností.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků.

Česká republika

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Vzhledem k malému množství florbetabenu (^{18}F) v jedné dávce se nepředpokládá, že by předávkování mělo za následek farmakologické účinky. V případě radiačního předávkování má být absorbovaná dávka u pacienta snížena, pokud je to možné, zvýšením eliminace radionuklidu z organismu častým močením a defekací. To by mohlo být užitečné pro odhad efektivní dávky, která byla aplikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostická radiofarmaka, centrální nervový systém;
ATC kód: V09AX06

Mechanismus účinku

Florbetaben (^{18}F) se váže na neuritické β -amyloidové plaky v mozku. Florbetaben (^{18}F) vykazuje *in vitro* nanomolární vazebnou afinitu k syntetickým vláknům β -amyloidu a k AD homogenátu mozku. Kromě toho byla prokázána vazba florbetabenu (^{18}F) na β -amyloidové plaky v post-mortem řezech mozku s AD pomocí autoradiografie podpořené imunohistochemicky, resp. Bielschowským barvením. *In vivo* nebyla u pacientů na konci života hodnocena kvantitativní korelace mezi vychytáváním florbetabenu (^{18}F) v šedé hmotě mozkové kortex a depozitech β -amyloidu v pitevních vzorcích. Vazba florbetabenu (^{18}F) *in vivo* na jiné amyloidní struktury nebo jiné mozkové struktury nebo receptory zůstává neznámá.

Farmakodynamické účinky

Při nízkých chemických koncentracích přítomných u přípravku Neuraceq nemá florbetaben (^{18}F) žádnou detekovatelnou farmakodynamickou aktivitu.

U dokončených klinických studií bylo vychytávání florbetabenu (^{18}F) v 7 předem definovaných kortikálních oblastech mozku (frontální, parietální, laterální a mediální temporální, a okcipitální oblasti, kaudatum a zadní cingulární / prekuneální kortex a přední cingulární gyrus) a mozečkové kůře měřena kvantitativně pomocí standardizovaných hodnot vychytávání (SUV). Kortikální poměry SUV (SUVR, vzhledem k mozečkové kůře) jsou vyšší u pacientů s AD ve srovnání s poměry u zdravých dobrovolníků.

Klinická účinnost

Pivotní studie u 31 pacientů u konce života byla zaměřena na stanovení diagnostického výkonu florbetabenu (^{18}F) v detekci denzity kortikálních neuritických plaků (žádné nebo řídké proti středně časté až časté) stanovené podle kritérií CERAD. Výsledky PET byly srovnány s maximální denzitou neuritických plaků měřené na řezu středního frontálního gyru, horního a středního temporálního gyru, dolního parietálního laloku, hipocampu a dalších mozkových oblastí při pitvě pacienta. Kognitivní stav subjektů nemohl být spolehlivě stanoven. U všech 31 subjektů vedlo zaslepené vizuální odečítání PET na úrovni subjektu 3 zaslepenými odečítateli k převažující senzitivitě odečtu 100% (95% IS: 80,5-100 %) a specificitě 85,7 % (95% IS: 67,4-100%). Při post-hoc analýze byla senzitivita a specificita většiny vizuálních odečtů PET na úrovni subjektu proti histopatologii ve větší populaci (74 pacientů) 97,9 % (95% IS: 93,8-100 %) a 88,9 % (95% IS: 77-100%).

Senzitivita a specificita odhadu depozice beta-amyloidu florbetabenem (^{18}F) byla dále hodnocena v jedné dodatečné studii, při níž odlišná skupina 5 elektronicky školených zaslepených odečítatelů interpretovala v pivotní studii snímky od 54 subjektů po pitvě. Histopatologická kritéria neodpovídala kritériím CERAD. Výsledky byly nižší, než výsledky pořízené v pivotní studii: rozsah senzitivity mezi 77,5% až 90 % a rozsah specificity mezi 62,5 až 85,7%. Shoda mezi hodnotícími pomocí hodnot Fleissova kappa byla mezi 0,68 až 0,87. Při srovnání výsledků odečtu PET skenu s histopatologickým hodnocením pro všechny subjekty (stejně, jako byly použity v původní pivotní studii a jejich post-hoc

analýza) byla převažující senzitivita a specifická odečtu 100 % (95% IS: 89,4-100 %) resp. 71,4 % (95% IS: 52,1-90,8 %).

V longitudinální studii podstoupilo 45 subjektů s klinickou diagnózou mírné kognitivní poruchy (MCI) výchozí PET skeny s florbetabenem (^{18}F) a subjekty byly dále sledovány po dobu 24 měsíců pro hodnocení vztahu mezi zobrazením florbetabenem (^{18}F) a změnami diagnostického stavu. 29 (64,4 %) pacientů s MCI mělo pozitivní nález na PET skenu s florbetabenem (^{18}F). Během 24 měsíců sledování došlo u 19 (42,2 %) ke konverzi na klinickou AD. Z 29 subjektů s MCI, kteří měli pozitivní PET sken, bylo 19 (65,5 %) klasifikováno klinicky jako konverze na klinickou AD po 24 měsících ve srovnání s 0 (0 %) z 16, kteří měli negativní sken. Senzitivita skenu s florbetabenem (^{18}F) pro zobrazení konverze MCI na AD u 19 pacientů s konverzí byla 100 %, specifická u 26 pacientů bez konverze byla 61,5 % (95% IS: 42,8-80,2 %) a pozitivní věrohodnostní poměr (likelihood ratio) byl 2,60 (1,60 – 4,23). Design této studie neumožňuje odhad rizika progresu MCI do klinické AD.

Pomocné použití kvantitativních informací při interpretaci snímků

Spolehlivost použití kvantitativních informací jako doplňku vizuální kontroly byla analyzována v retrospektivní klinické studii, která hodnotila (i) diagnostickou výkonnost (tj. senzitivitu a specifickou) kvantitativního hodnocení PET snímků florbetabenu oproti histopatologickému potvrzení při detekci beta-amyloidních neuritických plaků v mozku u pacientů v závěru života (n=81) a mladých kognitivně zdravých kontrolních pacientů (n=10) a (ii) shodu mezi majoritní vizuální interpretací pěti nezávislými zaslepenými hodnotiteli a kvantitativním hodnocením PET snímků florbetabenu (n=386). Ke stanovení odhadu beta-amyloidní zátěže se standardizovanými poměry hodnot vychytávání (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) nebo centiloidy (MIMneuro v.7.1.2) byly použity tři softwarové balíčky s označením CE využívající celý mozeček jako referenční oblast. U všech snímků proběhla kontrola kvality s cílem zajistit správné umístění oblastí zájmu; případy, které neprošly kontrolou kvality, byly z analýzy vyloučeny (v průměru 2,6 % případů analyzovaných softwarem s označením CE). Průměrná senzitivita a specifická třech softwarových balíčků pro kvantifikaci amyloidu s označením CE byla $95,8 \pm 1,8$ % a $98,1 \pm 1,4$ %. Prahové hodnoty pro kvantifikaci amyloidu byly odvozeny ze vzorků, u nichž byla post-mortem potvrzena hladina mozkového amyloidu jako standardu pravdivosti (z pivotní kohorty s klinickou pitvou) pomocí analýzy křivky operační charakteristiky přijímače (receiver operating characteristics, ROC). Ve druhé datové sadě byly odvozené prahové hodnoty použity ke kategorizaci zkušební kohorty a k porovnání binárního kvantitativního hodnocení a vizuální interpretace. V datové sadě, která prošla kontrolou kvality, byla průměrná shoda mezi vizuální interpretací a softwarovými balíčky s označením CE $91,2 \pm 1,7$ % a $96,2 \pm 1,8$ %, a to v podskupině, v níž se skupina hodnotitelů shodla ve vizuálním hodnocení, tj. všichni hodnotitelé vyhodnotili snímky stejným způsobem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o odklad povinnosti předložit výsledky studií s florbetabenem (^{18}F) u všech podskupin pediatrické populace, protože onemocnění nebo stav, pro které je specifický léčivý přípravek určen, se objevuje pouze u dospělé populace a specifický léčivý přípravek nepředstavuje významný léčebný přínos oproti stávajícím způsobům léčby pediatrických pacientů (viz bod 4.2 informace o použití u pediatrické populace).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Po použití intravenózní bolusové injekce je dosaženo koncentrace radioaktivity 2-3 % injekční dávky/l v arteriální plazmě 10 minut po injekci.

Florbetaben (^{18}F) je silně vázán na plazmatické proteiny (> 98,5 %).

Vychytávání orgány

Vychytávání radioaktivity v mozku je rychlé, dosahuje asi 6 % injikované radioaktivity po 10 minutách po injekci.

Zdravé kontroly ukazují relativně nízkou úroveň retence florbetabenu (^{18}F) v kortexu. Nejvyšší úroveň vychytávání je v pontu a v dalších oblastech bílé hmoty. Kortikální oblasti a striatální oblasti

u subjektů s AD vykazují významně větší vychytávání ve srovnání s kontrolními skupinami. U subjektů s AD, stejně jako u kontrolních skupin, je přítomná vysoká retence v pontu a v dalších oblastech bílé hmoty.

Vychytávání bylo také v některých případech zjištěno v extracerebrálních strukturách, jako je obličej, vlasatá pokožka hlavy a kosti. Důvod tohoto hromadění není znám, ale možná je to kvůli hromadění florbetabenu (^{18}F) nebo kteréhokoli z jejich radioaktivních metabolitů nebo krevní radioaktivity. Reziduální aktivitu v středním sagitálním sinu je možné někdy pozorovat, pravděpodobně v důsledku přítomnosti stopovací látky v krvi.

Biofyzikální základ retence florbetabenu (^{18}F) v bílé hmotě v živém lidském mozku není možné definitivně vysvětlit. Byla vytvořena hypotéza, že nespecifická vazba radiofarmaka na lipid obsahující myelinové pochvy může přispívat k retenci v bílé hmotě.

Eliminace

Florbetaben (^{18}F) je eliminován z plazmy pacientů s AD s průměrným biologickým poločasem asi 1 hodina. Přibližně 4 hodiny po injekci by neměla být v krvi naměřena žádná radioaktivita. Na základě *in vitro* experimentů je florbetaben (^{18}F) metabolizován převážně pomocí CYP2J2 a CYP4F2. 12 hodin po injekci se vyloučí močí až cca 30 % injikované radioaktivity. Časové body mimo uvedený časový rámec neumožnily další kvantifikaci aktivity v moči.

Poločas rozpadu

Fluor (^{18}F) má fyzikální poločas rozpadu 110 minut. 12 hodin po injekci je rozloženo 98,93 % aktivity, 24 hodin po injekci je rozloženo 99,99 % aktivity.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla charakterizována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednom a opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Potenciální toxicita byla testována na potkanech a psech po dobu 28 dní opakovaným intravenózním podáváním florbetabenu (^{18}F) a zjištěná hladina NOAEL byla minimálně 20násobkem maximální dávky pro člověka.

Chronické studie a studie kancerogenity nebyly provedeny, protože léčivý přípravek není určen k pravidelnému a kontinuálnímu podávání.

Studie na reprodukční toxicitu nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina askorbová
Bezvodý ethanol
Makrogol 400
Natrium-askorbát (k úpravě pH).
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Maximálně 10 hodin od dokončení syntézy.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Uchovávání radiofarmaceutických přípravků bude v souladu s národními předpisy o radioaktivních materiálech.

6.5 Druh obalu a obsah balení

15ml injekční lahvička z bezbarvého skla typu I, uzavřená zátkou z chlorbutylové pryže a hliníkovým pertlem.

Jedna vícedávková injekční lahvička obsahuje 1 až 10 ml roztoku, což odpovídá 300 až 3 000 MBq k datu a času kalibrace (ToC).

V důsledku rozdílů ve výrobním procesu je možné, že se některé injekční lahvičky distribuují s propíchnutými gumovými uzávěry.

Velikost balení: jedna injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná varování

Radiofarmaka by měly získávat, používat a aplikovat pouze autorizované osoby v určených klinických podmínkách. Jejich přijetí, uchovávání, použití, přenos a likvidace podléhají předpisům anebo odpovídajícím licencím kompetentní oficiální organizace.

Radiofarmaka se připravují způsobem, který splňuje požadavky na radiační bezpečnost a požadavky na farmaceutickou kvalitu. Je třeba použít odpovídající aseptická opatření.

Pokud je narušena integrita injekční lahvičky, neměl by být přípravek používán.

Postup podání má být proveden způsobem, aby se minimalizovalo riziko kontaminace léčivého přípravku a ozáření obsluhy. Je povinné adekvátní stínění.

Podávání radiofarmak představuje riziko pro další personál (včetně těhotných zdravotnických pracovníků) od vnějšího ozáření nebo kontaminace z úniku moči, zvratků atd. Proto musí být přijaty opatření radiační ochrany v souladu s národními předpisy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU 1/13/906/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. února 2014

Datum prodloužení registrace: 20. listopadu 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2023

11. DOZIMETRIE

Níže uvedená tabulka ukazuje dozimetrii vypočtenou pomocí software OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment, Hodnocení vnitřní dávky na orgánové úrovni).

Odhadované dávky absorbovaného záření orgány jsou uvedeny v Tabulce 4 a poskytují údaje od zdravých bělošských dobrovolníků (n=17). Dozimetrické výpočty byly přizpůsobeny dospělému modelu (s tělesnou hmotností 70 kg).

Tabulka 4: Odhadovaná dávka absorbovaného záření při intravenózní injekci s přípravkem Neuraceq na bělošských subjektech

Orgán	Dávka absorbovaná dle podané aktivity [mGy/MBq]
Nadledviny	0,0130
Mozek	0,0125
Prsa	0,0074
Žlučník	0,137
Gastrointestinální trakt	
Dolní část tlustého střeva	0,0351
Tenké střevo	0,0314
Žaludek	0,0116
Horní část tlustého střeva	0,0382
Srdce	0,0139
Ledviny	0,0238
Játra	0,0386
Plíce	0,0148
Svaly	0,00948
Vaječníky	0,0156
Pankreas	0,0139
Kostní dřeň	0,0122
Osteogenní buňky	0,0148
Kůže	0,00689
Slezina	0,0102
Varlata	0,00913
Thymus	0,00892
Štítná žláza	0,00842
Močový měchýř	0,0695
Děloha	0,0163
Ostatní orgány	0,0110
Efektivní dávka (mSv/MBq)	0,0193

Efektivní dávka vyplývající z podání maximální doporučené aktivity 360 MBq dávky pro dospělého o hmotnosti 70 kg je přibližně 7,0 mSv. Pokud se CT sken provádí současně jako část PET, expozice ionizujícímu záření se zvýší na hodnotu v závislosti na nastavení používaném při získávání CT. Pro podanou aktivitu 360 MBq je typická dávka radiace do cílového orgánu (mozku) 4,5 mGy.

Pro podanou aktivitu 360 MBq jsou typické dávky radiace dodané do kritických orgánů, žlučníku, močového měchýře, horní části tlustého střeva, dolní části tlustého střeva, tenkého střeva a jater 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy a 13,9 mGy.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Způsob přípravy

Balení musí být před použitím překontrolováno a aktivita přeměřena pomocí aktivimetru.

Odběry se musí provádět za aseptických podmínek. Lahvičky není možné otevřít bez dezinfekce zátky. Roztok má být odebrán přes zátku pomocí jednorázové injekční stříkačky s vhodným ochranným krytem a jednorázové sterilní jehly nebo pomocí autorizovaného automatizovaného aplikačního systému. Pokud je narušena integrita lahvičky, nesmí se léčivý přípravek použít.

Přípravek Florbetaben (^{18}F) se nesmí ředit.

Dávka se podává pomalou intravenózní bolusovou injekcí (6 s/ml) následovanou proplachem asi 10 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) pro injekce, aby se zajistila plná aplikace dávky. Pokud je objem injekce mezi 0,5 a 1 ml, je třeba používat pouze stříkačky odpovídající velikosti (1 ml) a stříkačky je třeba propláchnout roztokem chloridu sodného.

Injekce florbetabenu (^{18}F) musí být intravenózní, aby se předešlo podráždění v důsledku lokální extravazace a také obrazovým artefaktům.

Kontrola kvality

Roztok je třeba zkontrolovat vizuálně před použitím. Je třeba používat pouze čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

**Life Molecular Imaging GmbH
Tegeler Strasse 6-7
Wedding
Berlin
13353
Německo**