

Neuraceq 300 MBq/ml Injektionslösung

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE
DES ARZNEIMITTELS**

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.

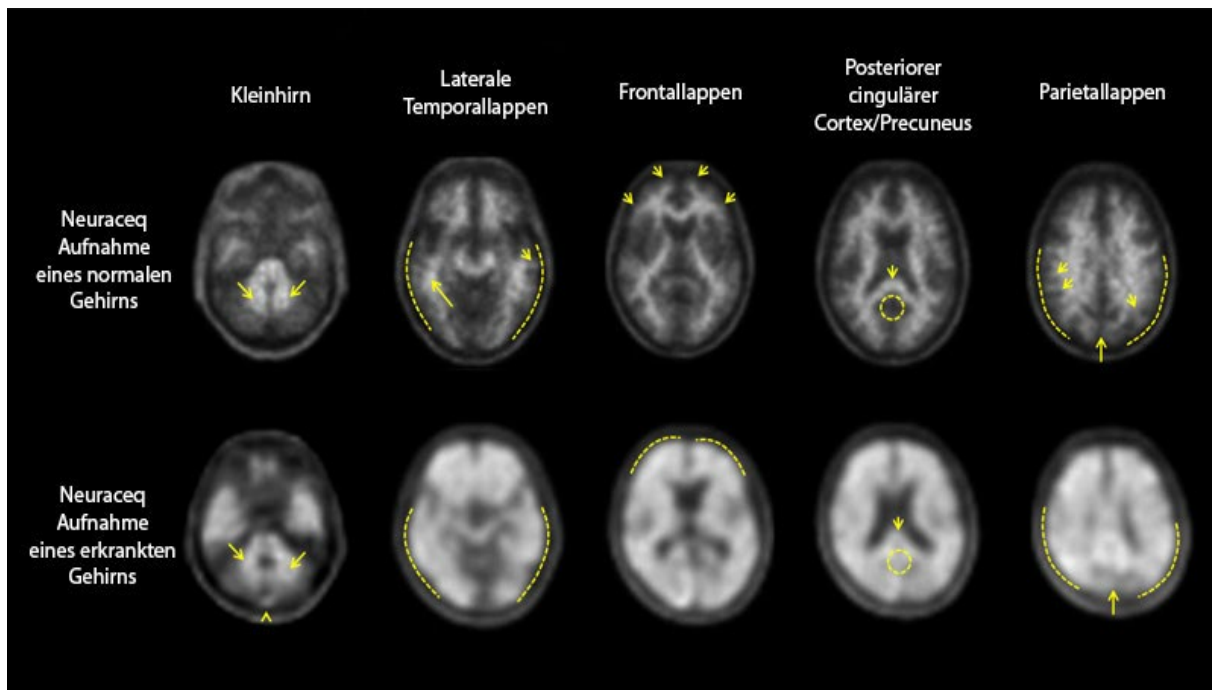
Die Beurteilung der Aufnahmen erfolgt anhand des visuellen Vergleichs der Aktivität in der kortikalen grauen Substanz mit der Aktivität in der angrenzenden kortikalen weißen Substanz. Jede dieser Gehirnregionen (lateraler Temporal- und Frontallappen, posteriorer cingulärer Cortex, Precuneus und Parietallappen) 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 (¹⁸F) 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 Temporallappen, Frontallappen, posteriorer cingulärer Cortex/Precuneus, Parietallappen)
	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
Positiver Scan	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 Knochenerkrankungen		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.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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: Radiagnostika, 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 Nel. 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 (¹⁸F) 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 (¹⁸F) 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 pivotale 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 (¹⁸F)-PET-Aufnahme angefertigt. Die Patienten wurden dann 24 Monate beobachtet, um den Zusammenhang zwischen der Florbetaben (¹⁸F)-Bildgebung und der Veränderung des diagnostischen Status auszuwerten. 29 (64,4 %) der Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung waren bei der PET-Aufnahme Florbetaben (¹⁸F) 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 (¹⁸F)-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 (¹⁸F) 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 (¹⁸F) 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
Deutschland**