

Neuraceq 300 MBq/ml stungulyf, lausn

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Neuraceq 300 MBq/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af stungulyfi, lausn inniheldur 300 MBq af florbetaben (^{18}F) á dagsetningu og tíma kvörðunar.

Virknin í hverju hettuglasi er á bilinu 300 MBq til 3000 MBq á dagsetningu og tíma kvörðunar.

Flúorín (^{18}F) brotnar niður í stöðugt súrefni (^{18}O) með helmingunartíma sem nemur u.þ.b. 110 mínútum, með því að gefa frá sér positrón geislun sem nemur 634 keV og síðan ljóseindageislun vegna agnaeyðingar sem nemur 511 keV.

Hjálparefni með þekkta verkun

Þetta lyf inniheldur allt að 1,2 g af etanóli og allt að 33 mg af natríum í skammti (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lyfið er eingöngu ætlað til sjúkdómsgreiningar.

Neuraceq er geislavirkt lyf ætlað til jáeindaskönnunar (PET-skönnun, *Positron Emission Tomography*) á þéttni β -amýlóíð skellna í heila fullorðinna sjúklinga með vitræna skerðingu sem verið er að meta með tilliti til Alzheimer sjúkdóms (AD) og annarra ástæðna fyrir vitrænni skerðingu. Neuraceq skal nota í samhengi við klínískt mat.

Neikvæð skönnun táknar fáar eða engar skellur, sem samræmist ekki greiningu Alzheimer sjúkdóms. Frekari upplýsingar um takmarkanir á túlkun jákvæðrar skönnunar, sjá kafla 4.4 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

PET-skönnun með florbetaben (^{18}F) skal fara fram að beiðni lækna sem hafa reynslu af klínískri umönnun taugahrönnunarsjúkdóma.

Neuraceq myndir skulu aðeins túlkaðar af einstaklingum sem hafa fengið þjálfun við að túlka PET-myndir með florbetaben (^{18}F). Mælt er með að hafa til hliðsjónar nýlega tölvusneiðmynd (CT) eða segulómun (MR) af sjúklingi til að sjá samsetta PET-CT eða PET-MR mynd ef óljóst er hvar gráfyllan er staðsett og hvar mörkin liggja milli gráfyllu/hvítfyllu á PET-skönnun (sjá kafla 4.4.).

Skammtar

Ráðlögð virkni fyrir fullorðinn einstakling er 300 MBq florbetaben (^{18}F). Hámarksskammturinn ætti ekki að vera meiri en sem nemur 360 MBq og ekki minni en 240 MBq þegar notkun fer fram. Það

rúmmál Neuraceq sem sprauta skal getur verið allt frá 0,5 til 10 ml til þess að veita markvirknina 300 MBq þegar lyfjagjöf í bláæð á sér stað.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð byggt á aldri.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Vandlega þarf að íhuga þá virkni sem gefa skal þar sem geislaútsetning er hugsanlega aukin hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Ekki hafa verið gerðar víðtækar rannsóknir á skammtabili og aðlögun skammta hvað varðar lyfið hjá heilbrigðum eða sérstökum sjúklingahópum. Lyfjahvörf florbetabens (^{18}F) hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa ekki verið skilgreind.

Börn

Notkun Neuraceq á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Neuraceq er ætlað til notkunar í bláæð og fyrir fjölskammta.

Virkni florbetabens (^{18}F) þarf að mæla með virknimæli (skammtakvarðara) rétt fyrir inndælingu.

Neuraceq (^{18}F) á ekki að þynna.

Skammturinn er gefinn hægt með stakri inndælingu í bláæð (6 sek./ml) og síðan er skolað með u.þ.b. 10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn. Ef inndælingarrúmmálið er á bilinu 0,5 og 1 ml skal aðeins nota sprautur af viðeigandi stærð (1 ml) og skola þarf sprautuna með natríumklóríð lausn (sjá kafla 12).

Florbetabens (^{18}F) á að gefa í bláæð til þess að forðast geislun og ranga myndgreiningu ef lyfið berst staðbundið utan æðar.

Myndöflun

Afla skal 20 mínútna PET-myndar sem hefst u.þ.b. 90 mínútum eftir inndælingu í bláæð með florbetaben.

Sjúklingar skulu liggja á bakinu með höfuðið þannig að heilinn, þar með talinn litli heili, liggi á myndsvæði PET-skannans. Draga má úr höfuðhreyfingum með límbandri eða öðrum sveigjanlegum aðhaldsbúnaði fyrir höfuð. Beita á leiðréttingu á deyfðu merki (attenuation correction) við byggingu myndarinnar, þannig að myndeindastærð (pixel sizes) þvert á langás líkamans sé á milli 2,0 og 3,0 mm.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Einstaklingsbundið mat á ávinningi/áhættu

Það verður að vera hægt að réttlæta útsetningu hvers sjúklings fyrir geislun með líklegum ávinningi. Sú virkni sem gefin er á alltaf að vera sú minnsta mögulega virkni sem dugur til að afla nauðsynlegra upplýsinga til greiningar.

Skert nýrnastarfsemi og skert lifrarstarfsemi

Íhuga þarf vandlega hlutfall ávinnings og áhættu hjá þessum sjúklingum, þar sem hugsanlegt er að útsetning fyrir geislun sé aukin. Florbetaben (¹⁸F) skilst einkum út með lifur og galli og hugsanlegt er að geislun sé meiri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Börn

Varðandi upplýsingar um notkun hjá börnum, sjá kafla 4.2 eða 5.1.

Túlkun Neuraceq mynda

Neuraceq myndir skulu aðeins túlkaðar af þeim sem hafa hlotið þjálfun við túlkun PET-mynda með florbetaben (¹⁸F). Neikvæð skönnun gefur til kynna að engin eða lítil þéttni β-amýlóíð skellna sé til staðar í heilaberki. Jákvæð skönnun gefur til kynna í meðallagi mikla eða mikla þéttni. Röng túlkun mynda hefur komið fram við mat á þéttni á β-amýlóíð skellum í heila, þ.m.t. falskar neikvæðar og falskar jákvæðar niðurstöður.

PET myndir eru lesnar í þversniði (transaxial) með grákvarða. Sá sem les myndirnar á að bera saman virkniboð í gráfyllu í heilaberki og hámarks virkniboð í hvítfyllu. Skoða skal myndirnar á kerfisbundinn hátt (Mynd 1) með því að byrja í litla heila og skruna upp í gegnum hliðlæga hluta gagnaugablaðs og ennisblað, síðan í svæðið þar sem aftari gyrðilbörk (posterior cingulate cortex) og forfleyg (precuneus) er að finna og á endanum í hvirfilblaðið.

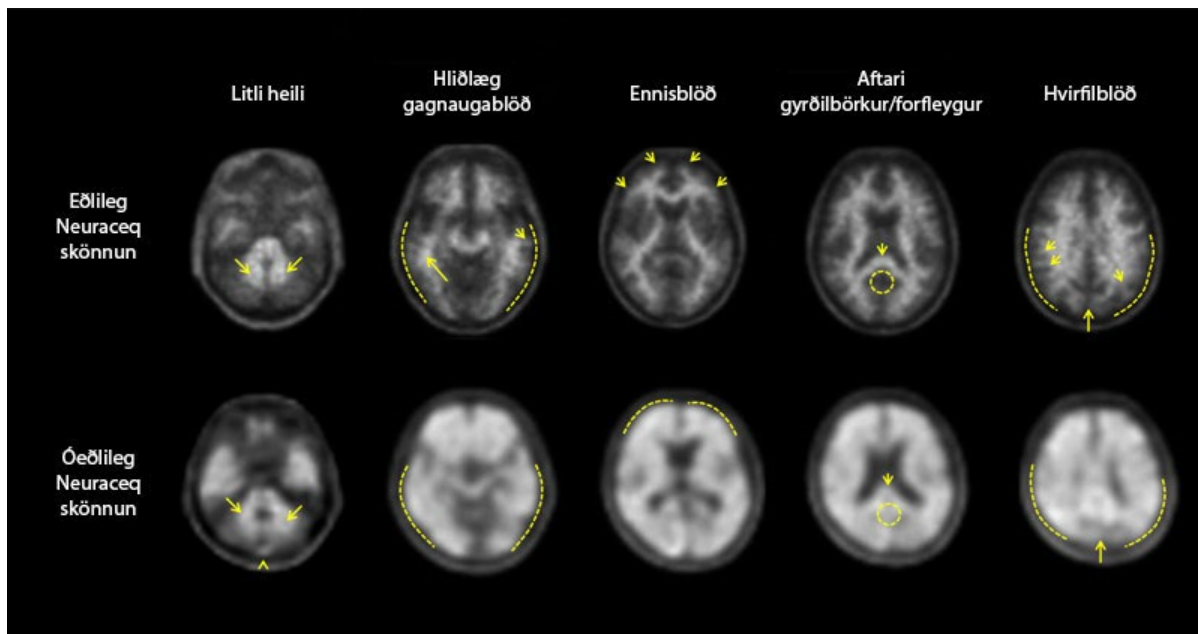
Túlkun myndanna fer fram með því að bera saman virknina í gráfyllu heilabarkar og virkni í nærliggjandi hvítfyllu heilabarkar. Meta skal hvert heilasvæði, gagnaugablað, ennisblað, aftari gyrðilgára, forfleyg og hvirfilblaðs, með kerfisbundinni skoðun og gefa stig samkvæmt skori upptöku sporefnis í heilaberki (RCTU) (Tafla 1).

Tafla 1: Skilgreiningar á upptöku sporefnis í heilaberki (RCTU, regional cortical tracer uptake)

Stig upptöku sporefnis í heilaberki	Skilyrði fyrir mati
1 (Engin upptaka sporefnis)	Upptaka sporefnis (þ.e.virkniboð) í gráfyllu svæðisins er minni en í hvítfyllunni.
2 (Í meðallagi mikil upptaka sporefnis)	Minni svæði þar sem upptaka sporefnis á sér stað, af sömu stærð eða meiri en í hvítfyllu: nær út fyrir ytra byrði hvítfyllu og að ytri mörkum heilabarkar og kemur fram á öllu svæðinu þ.m.t. á flestum sneiðum á viðkomandi svæði.
3 (Veruleg upptaka sporefnis)	Stór samliggjandi svæði þar sem upptaka sporefnis er af sömu stærð eða meiri en í hvítfyllu nær út fyrir ytra byrði hvítfyllu og að ytri mörkum heilabarkar og kemur fram á öllu svæðinu þ.m.t. á flestum sneiðum á viðkomandi svæði.

Athugið: til þess að ákvarða stig upptöku sporefnis í heilaberki þurfa viðkomandi niðurstöður að koma fram í meirihluta sneiða á því svæði sem um er að ræða.

Mynd 1: Neuraceq PET tilfelli sem sýna dæmi um neikvæða florbetaben (¹⁸F) PET-skönnun (efsta röð) og jákvæða skönnun (neðsta röð).



Heildarákvörðun varðandi mat á útliti PET-skönnunar er einstaklingsbundin og byggð á tvíþættum niðurstöðum sem „jákvætt“ eða „neikvætt“. Einstaklingur er flokkaður sem „jákvæður“ eða „neikvæður“ byggt á stigi magns amýlóíð skellna í heila (BAPL) (tafla 2) sem fengið er samkvæmt RCTU stigum í heilasvæðunum fjórum (tafla 1).

Tafla 2: Skilgreining á magni amýlóíð skellna í heila (BAPL, *brain amyloid plaque load*)

Mat	BAPL stig		Regla varðandi mat
Neikvæð skönnun	1	Skönnun án beta-amýlóíð uppsöfnunar	RCTU stig 1 í hverju af 4 heilasvæðum (hliðlæg gagnaugablöð, ennisblöð, aftari gyrðilbörkur/forfleygur, hvirfilblöð).
	2	Skönnun með í meðallagi mikilli beta-amýlóíð uppsöfnun	RCTU stig 2 í einhverju eða öllum 4 heilasvæðum og ekkert stig 3 í þessum 4 heilasvæðum
Jákvæð skönnun	3	Skönnun með verulegri beta-amýlóíð uppsöfnun	RCTU stig 3 í að minnsta kosti einu af 4 heilasvæðum

Notkun meginlegra upplýsinga sem viðbót við sjónrænt mat

Meginlegar upplýsingar sem teknar eru saman með CE-merktum magngreiningarhugbúnaði fyrir myndir til að magngreina amyloid-beta PET skönn má nota sem viðbót við sjónræna túlkun (sjá kafla 5.1). Notendur CE-merkta hugbúnaðarins ættu að vera þjálfaðir af framleiðanda og magngreiningu skal framkvæma samkvæmt leiðbeiningum framleiðanda, þar á meðal gæðaeftirlit á magngreiningarferlinu. Úrlestraraðilar ættu að túlka skönnunina sjónrænt og bera síðan saman niðurstöður magngreiningarinnar við dæmigerð svið fyrir neikvæðar og jákvæðar skannanir. Ef magntölugildin eru í ósamræmi við sjónræna matið ætti úrlestraraðilinn að fara yfir eftirfarandi þætti:

1. Þar sem við á skal áhugasvæðið (region of interest, ROI) staðsett á heilasvæði gráa efnisins án þess að innihalda verulegt magn hvíts efnis eða mænuvökva. Íhuga skal hugsanleg áhrif rýrnunar og slegilsstækkunar á magngreininguna.
2. Staðsetning viðmiðunarsvæðisins fyrir áhugasvæðið skal þegar við á skoða til að staðfesta að svæðið sé hæft. Huga skal að mögulegum áhrifum hugsanlegra formfrávika á magngreininguna.
3. Fara skal yfir grundvöll jákvæðu eða neikvæðu sjónrænu ákvarðarinnar:
 - a. Ef um er að ræða amyloid jákvæða upphaflega sjóntúlkun og neikvæða magngreiningu ætti úrlestraraðilinn að íhuga hvort jákvæða sjóntúlkunin byggist á varðveislu sporefna á svæðum sem ekki eru metin af megindlega hugbúnaðinum. Þétt upptaka sporefna getur einnig skilað neikvæðri magngreiningu þegar hugbúnaðurinn metur stórt svæði. Alvarleg rýrnun getur einnig leitt til minnkunar á merkjum og neikvæðrar niðurstöðu magngreiningar.
 - b. Ef um er að ræða amyloid neikvæða upphaflega sjóntúlkun og amyloid jákvæða magngreiningu, skal athuga nákvæma staðsetningu áhugasvæða í viðmiðunarsvæðunum og skoða skal heilabörk til að ákvarða hvort hvítt efni sé tekið með sem gæti aukið magnildi.
4. Endanleg túlkun á PET myndinni ætti að byggjast á sjónrænni túlkun eftir skoðun sem lýst er í skrefum 1 til 3.

Takmörkun á notagildi

Jákvæð skönnun ein og sér nægir ekki til greiningar á Alzheimer sjúkdómi eða öðrum vitrænum röskunum þar sem skellur geta verið til staðar í gráfyllu hjá einkennalausum, öldruðu fólki og þegar um er að ræða sumar tegundir vitglapa ásamt taugahrörnun (AD, Lewy sjúkdómur, Parkinsons vitglöp).

Varðandi takmörkun notkunar hjá sjúklingum með væga vitræna skerðingu (MCI), sjá kafla 5.1.

Verkun florbetaben (¹⁸F) til þess að segja fyrir um þróun Alzheimer sjúkdóms eða mæla meðferðarsvörun hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1).

Erfitt getur verið að túlka sumar myndir vegna myndtruflana, rýrnunar ásamt minnkuðum skilum milli hvítfyllu og gráfyllu (thinned cortical ribbon) eða óskýrra mynda, sem geta valdið rangri túlkun. Ef óvissa ríkir varðandi staðsetningu gráfyllu og marka gráfyllu/hvítfyllu á PET-mynd og CT eða MR-mynd liggur fyrir frá sama tíma ætti sá sem les úr myndunum að skoða samsettar PET-CT eða PET-MR mynd til þess að varpa ljósi á samhengi PET geislunar og byggingu gráfyllu.

Vart hefur orðið við aukna upptöku í svæðum utan heilans, svo sem í andliti, hársverði og beini í sumum tilvikum. Stundum verður vart við áframhaldandi virkni í miðlægum þykktarstokk (sagittal sinus) (sjá kafla 5.2).

Að ferlinu loknu

Forðast skal nána snertingu við ungbörn og þungaðar konur á fyrstu 24 klst. eftir inndælingu.

Sérstök varnaðarorð

Lyfið inniheldur allt að 33 mg af natríum í hverjum skammti sem jafngildir 1,6% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

360 MBq skammtur af lyfinu, gefinn fullorðnum einstaklingi sem vegur 70 kg, myndi leiða til 17 mg/kg útsetningar fyrir etanóli sem getur leitt til hækkunar á blóðþéttni alkóhóls (BAC) um 2,9 mg/100 ml.

Til samanburðar, ef fullorðinn einstaklingur drekkur eitt glas af léttvíni eða 500 ml af bjór, er líklegt að blóðþéttni alkóhóls verði u.þ.b. 50 mg/100 ml.

Samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda t.d. própýleneglykól eða etanól getur leitt til uppsöfnunar etanóls og valdið aukaverkunum, einkum hjá ungum börnum sem eru með hæg eða ófullþroskuð efnaskipti.

Hvað varðar varúðarráðstafanir hvað varðar hættu fyrir umhverfið, sjá kafla 6.6.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar miliverkanir

Engar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum hafa verið framkvæmdar.

Í geislabindilsrannsóknum þar sem notast var við mismunandi viðtaka, jónagöng og flutningsprótín manna og dýra varð ekki vart við neina marktæka bindingu.

In vitro rannsóknir þar sem notast var við lifrarfrymisagnir manna, gáfu ekki til kynna neina getu til að hamla sýtókróma P450 ensímakerfinu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Þegar ætlunin er að gefa konu á barneignaraldri geislavirkt lyf er mikilvægt að ákvarða hvort hún er þunguð eða ekki. Ef kona hefur ekki fengið blæðingar skal gera ráð fyrir að hún sé þunguð þar til annað er staðfest. Ef vafi leikur á um mögulega þungun (ef konan hefur ekki fengið blæðingar, ef blæðingar eru mjög óreglulegar o.s.frv.) skal bjóða sjúklingi aðra tækni þar sem ekki er stuðst við jónandi geislun (ef um slíkt er að ræða).

Meðganga

Þegar ferli sem fela í sér geislavirkar kjarnategundir eru framkvæmd hjá þunguðum konum fær fóstrið einnig geislavirkan skammt. Því ætti aðeins að framkvæma nauðsynlegar rannsóknir á meðgöngu ef líklegur árangur vegur mun þyngra en hættan fyrir móður og fóstur.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á þunguðum konum. Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka áhrif florbetaben (¹⁸F) á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort florbetaben (¹⁸F) skiljist út í brjóstamjólk hjá konum. Áður en geislavirkt lyf er gefið móður sem er með barn á brjósti skal íhuga möguleikann á því að seinka lyfjagjöf geislavirkrar kjarnategundar þar til móðirin hefur hætt brjóstagjöf og hvaða geislavirka lyf henti best, en hafa ber í huga seytingu geislavirkni í brjóstamjólk. Ef lyfjagjöf er talin nauðsynleg skal gera hlé á brjóstagjöf í 24 klst. og farga mjólki sem kemur fram á þessum tíma.

Forðast skal nána snertingu við ungbörn á fyrstu 24 klst. eftir inndælingu.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Neuraceq hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsingar

Heildar öryggisupplýsingar varðandi Neuraceq eru byggðar á gögnum tengdum 1.29 lyfjagjöfum Neuraceq hjá 1.077 einstaklingum og 12 einstaklingum sem fengu burðarefni. Endurtekin skömmtun

með árs millibili sýndi að það var engin munur á öryggisupplýsingum eftir fyrstu, aðra og þriðju skömmtun.

Tafla yfir aukaverkanirAukaverkanirnar eru flokkaðar eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi fyrirkomulagi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Listi yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar
Taugakerfi		Taugaverkir Höfuðverkur Sviði Skjálfti
Æðar		Lágþrýstingur Roðapöt Margúll
Meltingarfæri		Niðurgangur Ógleði
Lifur og gall		óeðlileg lifrarstarfsemi
Húð og undirhúð		Útpöt sem eiturvekun Útbrot Óhófleg svitamyndun
Stoðkerfi og stoðvefur		Verkir í útlimum Óþægindi í útlimum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Verkur á stungustað Roði á stungustað/íkomustað	Sóttthiti Þreyta Hitatilfinning Verkur á stungustað æðar Verkur við hollegg Margúll á stungustað Erting á stungustað Viðbrögð á stungustað Óþægindi á stungustað Hiti á stungustað
Rannsóknaniðurstöður		Aukið kreatínín í blóði

Útsetning fyrir jónandi geislum tengist myndun krabbameins og möguleika á myndun erfðagalla. Þar sem virkur skammtur er u.þ.b. 5,8 mSv þegar hámarks geislavirkni sem nemur 300 MBq af florbetaben (^{18}F) er gefin, er búist við að litlar líkur séu á að þessar aukaverkanir komi fram.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Þar sem lítið magn af florbetaben (^{18}F) er í hverjum skammti er ekki búist við að ofskömmun hafi lyfjafræðileg áhrif. Ef gefinn er of stór skammtur af geislavirkni skal minnka frásogaðan skammt handa sjúklingi ef hægt er með því að auka brotthvarf geislavirku kjarnategundarinnar úr líkamanum með tíðum þvaglátum og hægðum. Hjálplegt getur reynst að meta þann virka skammt sem gefinn var.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geislavirkt lyf til sjúkdómsgreiningar á miðtaugakerfi; ATC-flokkur: V09AX06

Verkunarháttur

Florbetaben (^{18}F) binst β -amýlóíð skellum í heilanum. *In vitro* sýnir florbetaben (^{18}F) sækni til nanómólar bindingar við nýmyndaðar β -amýlóíð þráðlur og við jafning Alzheimer sjúkdóms í heila (AD brain homogenate). Auk þess var sýnt fram á bindingu florbetabens (^{18}F) við β -amýlóíð skellur á sneiðmyndum af heila með Alzheimer sjúkdóm eftir andlát með geislamyndum og það staðfest með mótfnalitun vefja eða Bielschowsky litun.

In vivo meginlæg fylgni var ekki metin hjá dauðvona sjúklingum á milli florbetaben (^{18}F) upptöku í gráfyllu heilabarkar og uppsöfnunar β -amýlóíðs í krufningarsýnum. *In vivo* binding Florbetabens (^{18}F) við aðra amýlóíð hluta eða aðra hluta eða viðtaka heilans er óljós.

Lyfhrif

Við lágan efnafræðilegan styrk eins og í Neuraceq hefur florbetaben (^{18}F) enga greinanlega lyfjafræðilega virkni.

Í yfirstöðnum klínískum rannsóknum var magn upptöku florbetabens (^{18}F) í 7 fyrir fram skilgreindum svæðum heilabarkar (ennisblað, hvirfilblað, hliðlægt gagnaugablað og miðlægt gagnaugablað, hnakkablað, rófukjarni, börkur aftari gyrðilgára/forfleygs og fremri aftari gyrðilgára) og barkar litla heila mælt með stöðluðum upptökugildum (SUV, standardized uptake values). Hlutföll staðlaðra upptökugilda (SUVR, í tengslum við börk litla heila) eru hærrí hjá sjúklingum með Alzheimer sjúkdóm en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Verkun og öryggi

Meginrannsókn á 31 dauðvona sjúklingi hafði það að markmiði að staðfesta greiningarmátt florbetaben (^{18}F) til þess að greina þéttni skellna í berki (engin eða lítil, samanborið við í meðallagi mikla eða mikla) í samræmi við CERAD viðmiðið. PET niðurstöðurnar voru bornar saman við hámarksþéttni skellna sem mældar voru í hlutum miðlægs ennisblaðs, efri og miðlægs gagnaugablaðs gára, neðra hvirfilblaðs, dreka (hippocampus) og annarra heilasvæða við krufningu sjúklings. Ekki var hægt að ákvarða vitræna stöðu sjúklunga á öruggan hátt. Hjá öllum 31 sjúklingi sýndi PET rannsókn sem var blinduð á sjúklingastigi og lesin af þremur blinduðum einstaklingum næmi megin aflesturs sem nam 100% (95% CI: 80,5-100%) og sértæki 85,7% (95% CI: 67,4-100%). Í *post-hoc* greiningu voru næmi og sértæki megin aflesturs þegar PET-mynd var lesin á sjúklingastigi samanborið við vefjameinafræði hjá stærri sjúklingahóp (74 sjúklingar) 97,9% (95% CI: 93,8 - 100%) og 88,9% (95% CI: 77-100%).

Næmi og sértæki til að metabeta-amýlóíð uppsöfnun florbetaben (^{18}F) var rannsakað frekar í einni annarri rannsókn þar sem annar hópur 5 rafrænt þjálfaðra blindaðra einstaklinga túlkaði myndir af 54 einstaklingum sem fylgt var að krufningu í meginrannsókninni. Vefjarfræðilegt viðmið samræmdest ekki CERAD viðmiðinu. Niðurstöðurnar voru lægri tölur en fengust í meginrannsókninni: næmi var á bilinu 77,5% til 90% og sértæki á bilinu 62,5-85,7%. Þær tölur sem matsmenn samþykktu sín á milli með Fleiss kappa gildum voru á bilinu 0,68 til 0,87. Við samanburð á niðurstöðum PET-skannana með vefjameinafræðilegu mati sem safnað var varðandi alla einstaklinga (þær sömu og notaðar voru í

upphaflegu meginrannsókninni og *post-hoc* rannsókninni), reyndist næmi og sértæki hjá meirihlutanum vera 100% (95% CI: 89,4-100%) og 71,4% (95% CI: 52,1-90,8%), í þessari röð.

Í langsníðsrannsókn gengu 45 einstaklingar sem voru klínískt greindir með væga vitræna skerðingu undir PET-skönnun við grunnildi með florbetaben (^{18}F) og þeim var svo fylgt eftir í 24 mánuði til þess að meta sambandið milli florbetaben (^{18}F) myndunar og breytinga á greiningarstöðu. 29 (64,4 %) sjúklinga með væga vitræna skerðingu sýndu jákvæða florbetaben (^{18}F) PET-skönnun. Við eftirfylgni eftir 24 mánuði voru 19 (42,2%) komnir með klínískan Alzheimer sjúkdóm. Af þeim 29 einstaklingum með væga vitræna skerðingu sem sýndu jákvæða PET-skönnun voru 19 (65,5%) flokkaðir klínískt með klínískan Alzheimer sjúkdóm eftir 24 mánuði samanborið við 0 (0%) af 16 sem sýndu neikvæða skönnun. Næmi skönnunar með florbetaben (^{18}F) til að sýna breytinguna úr vægri vitrænni skerðingu yfir í Alzheimer sjúkdóm hjá 19 einstaklingum þar sem ástandið breyttist var 100%, sértæki hjá 26 þar sem ástandið breyttist ekki var 61,5% (95% CI: 42,8-80,2%) og jákvætt líkindahlutfall var 2,60 (1,60-4,23). Gerð rannsóknarinnar gerir ekki kleift að meta áhættuna á framþróun úr vægri vitrænni skerðingu yfir í klínískan Alzheimer sjúkdóm.

Aukanotkun meginlegra upplýsinga til myndtúlkunar

Áreiðanleiki þess að nota meginlegar upplýsingar sem viðbót við sjónræna skoðun var greindur í afturskyggri klínískri rannsókn þar sem metin var (i) greiningarárangur (þ.e. næmi og sértækni) magngreiningar á florbetaben PET skönnun gegn vefjameinafræðilegri staðfestri greiningu ábeta-amyloid taugaskemmdum í heila dauðvona sjúklinga (n=81) og ungra vitsmunalega eðlilegra heilbrigðra viðmiðunareinstaklinga (n=10) og (ii) samræmi milli sjónrænnar meirihluta túlkunar fimm óháðra blindaðra úrlestraraðila og magngreiningar á florbetaben PET skönnun (n=386). Þrír CE-merktir hugbúnaðarpakkar sem notuðu allan heilann sem viðmiðunarsvæði voru notaðir til að meta amyloid-beta hleðslu með stöðluðum upptökugildishlutföllum (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) eða centiloids (MIMneuro v.7.1.2). Allar skannanir voru gæðastýrðar til að tryggja rétta staðsetningu áhugasvæða; tilvik sem stóðust ekki gæðaeftirlit voru útilokuð frá greiningunni (að meðaltali 2,6% tilvika sem greind voru með CE-merktum hugbúnaði). Meðalnæmi og sértækni í þremur CE-merktum amyloid magngreiningarhugbúnaðarpökkum var $95,8 \pm 1,8\%$ og $98,1 \pm 1,4\%$, í sömu röð. Viðmiðunarmörkin fyrir magngreiningu amyloids voru fengin úr sýnum með staðfestingu eftir andlát á amyloid stöðu heilans sem sannleiksstaðall (frá mikilvægum klínískum krufningarhópi) með því að nota kúrfugreiningu virkniseiginleika móttakara (receiver operating characteristics, ROC). Í öðru gagnasafni voru afleiddu viðmiðunarmörkin notuð til að flokka prófunarhóp og bera saman tvöfalda meginlega matið og sjónrænan lestur. Í gæðakönnuðu gagnasafni var meðalsamræmi á milli sjónræns lestrar og CE-merktra hugbúnaðarpakka $91,2 \pm 1,7\%$ og $96,2 \pm 1,8\%$ í undirmengi þar sem hópur úrlestraraðila var sammála um sjónræna matið, þ.e. allir úrlestraraðilar mátu myndirnar á sama hátt.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á florbetaben (^{18}F) hjá öllum undirhópum barna þar sem sjúkdómurinn eða kvillinn sem lyfið er ætlað við kemur aðeins fram hjá fullorðnum og þetta tiltekna lyf hefur ekki sýnt veruleg meðferðaráhrif fram yfir núverandi meðferðir fyrir börn (sjá kafla 4.2 upplýsingar um notkun hjá börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Eftir staka inndælingu í bláæð næst geislavirknistyrkurur sem nemur 2-3% sprautuðum skammti/l í blóðvökva slagæða 10 mínútum eftir inndælingu.

Florbetaben (^{18}F) binst blóðvökvaprótínunum á verulegan hátt (>98,5%).

Upptaka í líffæri

Upptaka geislavirkni í heila gengur hratt fyrir sig og nær 6% af sprautaðri geislavirkni 10 mínútum eftir inndælingu.

Heilbrigðir samanburðarhópar sýna hlutfallslega lítið magn söfnunar florbetabens (^{18}F) í heilaberki. Mesta upptakan á sér stað í brú og öðrum svæðum hvítfyllunnar. Hjá einstaklingum með Alzheimer sjúkdóm sýna barkarsvæði og rákakjarnasvæði mun meiri upptöku en hjá samanburðarhópum. Hjá einstaklingum með Alzheimer sjúkdóm, eins og samanburðarhópum, kemur fram mikil söfnun í brú og öðrum svæðum hvítfyllunnar.

Upptaka hefur einnig komið fram utan heila í sumum tilvikum, svo sem í andliti, hársverði og beini. Ástæðan fyrir þessari uppsöfnun er ekki þekkt en kann að vera vegna uppsöfnunar florbetabens (^{18}F) eða einhverra af geislavirku umbrotsefnunum, eða vegna geislavirkni í blóði. Áframhaldandi virkni í miðlægum þykktarstokk getur stundum komið fyrir, líklega vegna þess að sporefni kemur fram í söfnuðu blóði.

Ekki er hægt að útskýra fyllilega lífeðlisfræðilegar ástæður fyrir uppsöfnun florbetabens (^{18}F) í hvítfyllu í lifandi mannsheila. Kenningar eru uppi um það að ósértæk bindind geislavirks lyfs við mýelinslíður sem inniheldur lípíð kunní að stuðla að uppsöfnun í hvítfyllu.

Brotthvarf

Florbetaben (^{18}F) hverfur brott úr blóðvökva sjúklinga með Alzheimer sjúkdóm við meðal helmingunartíma sem nemur 1 klst. Engin geisavirkni mældis í blóði u.þ.b. 4 klst. eftir inndælingu.

Byggt á *in vitro* rannsóknum umbrotnar florbetaben (^{18}F) að mestu leyti fyrir tilstilli CYP2J2 og CYP4F2.

12 klst. eftir inndælingu skilst allt að u.þ.b. 30% af sprautaðri geislavirkni út með þvagi. Tímamarkar fram yfir þann tíma leyfðu ekki frekari mælingar á virkni í þvagi.

Helmingunartími

Flúorín (^{18}F) hefur raunverulegan helmingunartíma sem nemur 110 mínútum.

12 klst. eftir inndælingu brotnar 98,93 % af virkninni niður, 24 klst. eftir inndælingu brotnar 99,99 % af virkninni niður.

Skert nýrna-/lifrarstarfsemi

Lyfjahlörfum hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hefur ekki verið lýst.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta, og eiturverkunum á erfðæfni. Rannsóknir voru gerðar á hugsanlegum eiturverkunum hvað varðar endurteknar inndælingar í bláæð í 28 daga með florbetaben (^{18}F) hjá rottum og hundum og NOAEL reyndist vera að minnsta kosti 20 sinnum hámarksskammtur fyrir menn.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á langvarandi áhrifum eða krabbameinsvaldandi áhrifum þar sem lyfið er ekki ætlað til reglulegrar eða áframhaldandi lyfjagjafar.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Askorbínsýra
Vatnsfrítt etanól
Makrógól 400
Natríumaskorbat (til pH aðlögunar)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Allt að 10 klst. frá því að nýmyndun líkur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Geislavirkt lyf skal geyma í samræmi við landslög um geislavirk efni.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glært 15 ml hettuglas af gerð I, lokað með búpúl gúmmítappa og álþétti.

Hvert fjölskammt hettuglas inniheldur 1 til 10 ml af lausn, sem jafngildir 300 til 3000 MBq á dagsetningu og tíma kvörðunar (ToC).

Vegna munar á framleiðsluferlinu er mögulegt að sumum hettuglössum sé dreift með götuðum gúmmítöppum.

Pakkningastærð: eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almenn varnaðarorð

Geislavirk lyf skulu aðeins móttækin, notuð og gefin af einstaklingum með tilskilin leyfi við viðeigandi klínískar aðstæður. Móttaka þeirra, geymsla, notkun, flutningur og förgun falla undir reglur og/eða viðeigandi leyfi til þess bærra yfirvaldi.

Geislavirkt lyf skal undirbúa á þann hátt sem stenst bæði kröfur varðandi geislunaröryggi og lyfjafraðilega gæðastaðla. Viðhafa skal viðeigandi smitgát.

Ef hettuglas hefur skaðast á einhvern hátt skal ekki nota það.

Ferli tengd lyfjagjöf skulu fara fram á þann hátt að dregið sé úr hættu á mengun lyfsins og geislun notenda. Skylda er að nota viðeigandi hlífðarbúnað.

Lyfjagjöf geislavirks lyfs skapar hættu fyrir aðra einstaklinga (svo sem þungaða heilbrigðisstarfsmenn) hvað varðar ytri geislun eða mengun vegna þvags sem helst hefur niður, uppkasta o.s.frv. Því verður að viðhafa varúðarráðstafanir til verndar gegn geislun í samræmi við landslög.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Life Molecular Imaging GmbH
Tegeler Strasse 6-7
Wedding
Berlin
13353
Þýskaland
netfang: gra@life-mi.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU1/13/906/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. febrúar 2014
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. nóvember 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11/2023

11. GEISLUNARMÆLINGAR

Taflan hér á eftir sýnir geislunarmælingar samkvæmt útreikningum OLINDA (**O**rgan **L**evel **I**Nternal **D**ose Assessment) hugbúnaðarins.

Metnir frásogaðir skammtar á líffæri koma fram á töflu 4, og endurspeglar gögn varðandi hvíta heilbrigða sjálfboðaliða (n=17). Útreikningar geislunarmælinga voru aðlagðir líkani fyrir fullorðna (með líkamsþyngd sem nemur 70 kg).

Tafla 4: Metnir frásogaðir geislaskammtar við inndælingu í bláæð með Neuraceq hjá hvítum einstaklingum

Líffæri	Frásogaður skammtur á gefna geislavirkni [mGy/MBq]
Nýrnahettur	0,0130
Heili	0,0125
Brjóst	0,0074
Gallblaðra	0,137
Meltingarvegur	
Neðri hluti ristils	0,0351
Smáþarmur	0,0314
Magi	0,0116
Efri hluti ristils	0,0382
Hjarta	0,0139
Nýru	0,0238
Lifur	0,0386
Lungu	0,0148
Vöðvar	0,00948
Eggjastokkar	0,0156
Bris	0,0139
Rauðmærgur	0,0122
Beinmyndandi frumur	0,0148
Húð	0,00689
Milta	0,0102
Eistu	0,00913
Hóstarkirtill	0,00892
Skjaldkirtill	0,00842
Blaðra	0,0695
Leg	0,0163
Önnur líffæri	0,0110
Virkur skammtur (mSv/MBq)	0,0193

Virkur skammtur sem fæst við lyfjagjöf hámarks ráðlagðrar geislavirkni sem nemur 360 MBq skammti fyrir fullorðinn einstakling sem vegur 70 kg er u.þ.b. 7,0 mSv. Ef tölvusneiðmynd er tekin samhliða sem hluti af PET ferlinu eykst útsetning fyrir jónandi geislun í magni sem fer eftir þeim aðstæðum sem tölvusneiðmyndin var tekin við. Við gefna geislavirkni sem nemur 360 MBq er dæmigerður geislaskammtur á marklíffæri (heila) 4,5 mGy.

Við gefna geislavirkni sem nemur 360 MBq er dæmigerður geislaskammtur á gallblöðru, þvagblöðru, vegg efri hluta ristils, vegg neðri hluta ristils, smáþarm og lifur 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy og 13,9 mGy, í þessari röð.

12. LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN GEISLAVIRKRA LYFJA

Aðferð við undirbúning

Skoða verður þakkinguna fyrir notkun og mæla geislavirknina með virknimæli.

Draga þarf upp lyfið með smitgát. Ekki má opna hettuglösinn fyrr en búið er að sótthreinsa tappann og draga skal lausnina upp gegnum tappann með stakskammta sprautu með hentugri öryggisvörn og sæfðri einnota nál eða með leyfilegum sjálfvirkum búnaði. Ef hettuglas hefur skaðast á einhvern hátt skal ekki nota það.

Florbetaben (¹⁸F) skal ekki þynna.

Skammturinn er gefinn hægt með stakri inndælingu í bláæð (6 sek./ml) og síðan er skolað með u.þ.b. 10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar til þess að tryggja að allur skammturinn sé gefinn. Ef inndælingarrúmmálið er á milli 0,5 og 1 ml skal aðeins nota sprautur af viðeigandi stærð(1 ml) og skola þarf sprauturnar með natríumklóríð lausn.

Sprauta þarf florbetaben (¹⁸F) í bláæð til þess að forðast geislun ef lyfið berst staðbundið utan æðar og rangar myndir.

Gæðaeftirlit

Skoða skal lausnina útlitslega fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við sjáanlegar agnir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

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