

Neuraceq 300 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Neuraceq 300 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml med injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder 300 MBq florbetaben (^{18}F) ved dato og tidspunkt for kalibrering.

Aktiviteten i hvert hetteglass er fra 300 MBq til 3,000 MBq ved dato og tidspunkt for kalibrering.

Fluor (^{18}F) henfaller til stabilt oksygen (^{18}O) med en halveringstid på ca. 110 minutter ved utslipp av positronstråling på 634 keV, etterfulgt av foton-annihileringsstråling på 511 keV.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder opptil 1,2 g etanol og opptil 33 mg natrium per dose (se pkt.4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Neuraceq er et radiofarmasøytisk legemiddel indisert for PET-skanning (Positron Emission Tomography) av β -amyloid nevrisk plakktetthet i hjernen hos voksne pasienter som utredes for Alzheimers sykdom og andre årsaker til kognitiv svikt. Neuraceq skal brukes i sammenheng med en klinisk evaluering av pasienten.

En negativ skanning indikerer få eller ingen plakk, hvilket ikke er forenlig med en diagnose for Alzheimers sykdom. For begrensinger ved tolkning av positive skanninger, se pkt 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

En PET-skanning med florbetaben (^{18}F) skal rekvireres av leger med klinisk erfaring i behandling av nevrodegenerative lidelser.

Neuraceq-bilder bør bare tolkes av brukere som er trent i tolkning av florbetaben (^{18}F) PET-bilder. Ved usikkerhet om lokalisering av den grå substans og avgrensning grå/hvit substans på PET-skanningen, anbefales det å sammenligne PET-CT-bildet eller PET-MR-bildet med en samkjørt, nylig tatt computertomografi-skanning (CT) eller magnetresonanstomografi-skanning (MRI) av pasienten (se pkt. 4.4).

Dosering

Anbefalt aktivitet for en voksen er 300 MBq florbetaben (^{18}F). Maksimaldosen bør ikke overstige 360 MBq og ikke falle under 240 MBq ved administrasjonstidspunktet. Volumet av Neuraceq som injiseres kan være fra 0,5 til 10 ml for å nå målaktiviteten på 300 MBq ved tidspunktet for intravenøs administrasjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering basert på alder er ikke anbefalt.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

En nøye vurdering av aktiviteten som administreres er påkrevd, siden en økning i eksponering for radioaktivitet er mulig hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Det er ikke utført omfattende studier av doseintervall og dosejustering med dette legemidlet i normalpopulasjon eller spesielle populasjoner. Farmakokinetikk for florbetaben (^{18}F) hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke beskrevet.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Neuraceq i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Neuraceq er til intravenøs bruk og til multidosebruk.

Aktiviteten av florbetaben (^{18}F) skal måles med et aktivimeter (en dosekalibrator) umiddelbart før injeksjon.

Neuraceq bør ikke fortynnes.

Dosen administreres ved en langsom intravenøs bolusinjeksjon (6 sek/ml), etterfulgt av skylling med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon for å sikre at hele dosen blir gitt. Hvis injeksjonsvolumet er mellom 0,5 og 1 ml, skal kanyler av passende størrelse (1 ml) anvendes, og kanylen skal skylles ren med natriumkloridoppløsning (se pkt.12).

Florbetaben (^{18}F) skal injiseres intravenøst for å unngå bestråling som følge av lokal ekstravasasjon, og for å unngå bildeartefakter.

Bildetaking

Opptak av et 20-minutters PET-bilde bør starte ca. 90 minutter etter intravenøs injeksjon av florbetaben (^{18}F).

Pasientene skal ligge med hodet posisjonert slik at hjernen, inkludert cerebellum, er sentrert i PET-skannerens synsfelt. Tape eller andre fleksible hodestøtter kan benyttes. Rekonstruksjon bør omfatte korreksjon med resulterende transaksial pikselstørrelse mellom 2,0 og 3,0 mm.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt.6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Individuell nytte/risiko-vurdering

For hver pasient må eksponering for ioniserende stråling vurderes i forhold til forventet nytte for pasienten. Aktiviteten som administreres i hvert enkelt tilfelle skal være så lav som mulig for å oppnå nødvendig diagnostisk informasjon.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

En nøye vurdering av forholdet mellom nytte og risiko er påkrevd hos denne pasientpopulasjonen, siden en økt eksponering for radioaktivitet er mulig. Florbetaben (^{18}F) skilles hovedsakelig ut gjennom det hepatobiliære systemet, og pasienter med nedsatt leverfunksjon kan bli utsatt for økt strålingsdose (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

For informasjon om bruk i den pediatriske populasjonen, se pkt. 4.2 og 5.1.

Tolkning av Neuraceq-bilder

Neuraceq-bilder bør bare tolkes av brukere som er trent i tolkning av florbetaben (¹⁸F) PET-bilder. En negativ skanning indikerer lav tetthet av eller ingen tetthet av kortikale β -amyloide plakk. En positiv skanning indikerer moderat til høy tetthet. Feiltolkning av bilder ved bedømming av β -amyloid nevrisk plakktetthet i hjernen, inkludert falske negative og falske positive, er observert.

PET-bilder leses i transaksial retning med bruk av en gråtoneskala. Brukeren bør sammenlikne signalintensiteten i den kortikale grå substans med den maksimale signalintensiteten i den hvite substans. Bildene bør studeres på en systematisk måte (figur 1) ved å starte på nivå med cerebellum og bla oppover gjennom de laterale temporale og frontale hjernelappene og deretter til området med bakre cingulate cortex og precuneus og til slutt til parietallappen.

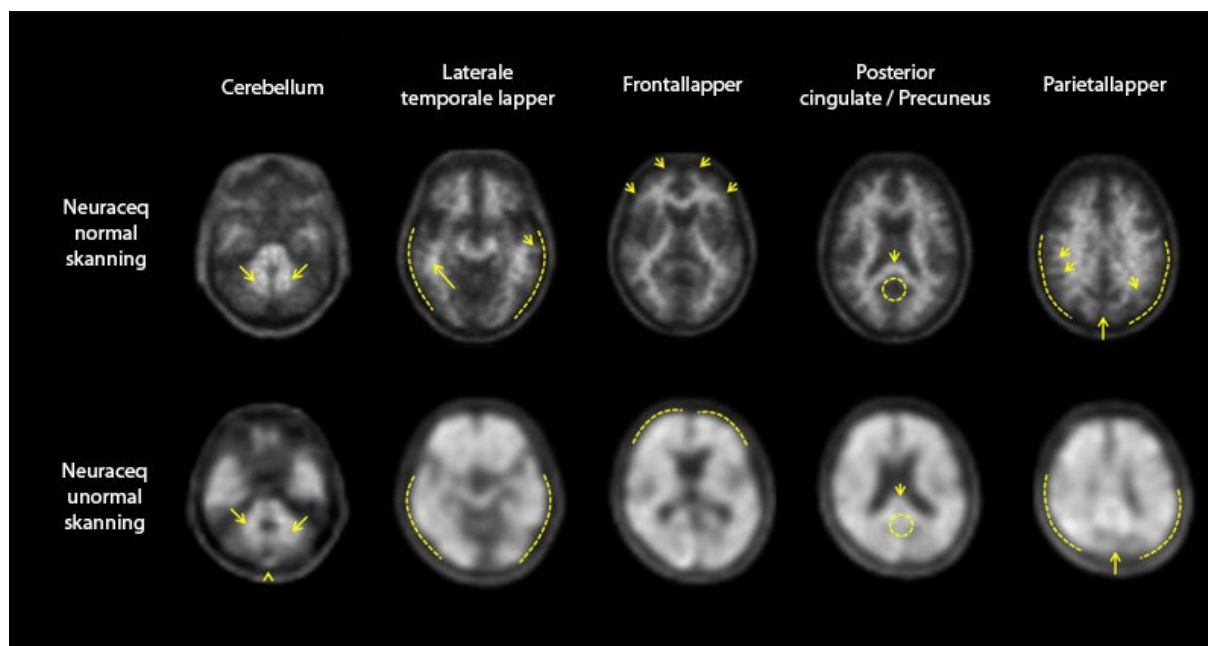
Tolkning av bildene gjøres visuelt ved å sammenligne aktiviteten i kortikal grå substans med aktiviteten i tilstøtende kortikal hvit substans. Hvert av disse områdene i hjernen, laterale temporale, frontale lapper, posterior cingulate, precuneus og parietallappene bør systematisk vurderes visuelt og gis skår i henhold til regionalt kortikalt opptak av sporstoff (RCTU) (Tabell 1).

Tabell 1: Definisjoner av regionalt kortikalt opptak av sporstoff (RCTU)

Regionalt kortikalt opptak av sporstoff	Vurderingskriterium
1 (Intet opptak av sporstoff)	Opptak av sporstoff (dvs. signalintensitet) i grå substans er mindre enn i hvit substans.
2 (Moderat opptak av sporstoff)	Mindre område(r) med opptak av sporstoff er det samme eller større enn i hvit substans: forlenges utenfor kanten av den hvite substansen til det ytre kortikale området og omfatter de fleste skivene innenfor de respektive områdene.
3 (Uttalt opptak av sporstoff)	Et stort sammenhengende område med opptak av sporstoff tilsvarende eller større enn det som finnes i den hvite substansen og forlenget til utenfor kanten av den hvite substansen til det ytre kortikale området og som omfatter hele området, inkludert de fleste skivene innenfor de respektive områdene.

Merk: For en skår for opptak av sporstoff i cortex skal sporstoff være funnet i de fleste skivene for det aktuelle området.

Figur 1: Neuraceq PET-kasuistikker som viser eksempler på negativ florbetaben (¹⁸F) PET-skanning (øverste rekke) og positiv skanning (nederste rekke).



Den totale avgjørelsen for den visuelle vurderingen av PET-skanningen er personbasert og basert på et binært resultat som ”positivt” eller ”negativt”. En person klassifiseres som ”positiv” eller ”negativ”, basert på skår for amyloid plakkbelastning i hjernen (BAPL-skår) (tabell 2) som er utledet fra RCTU-skår i de 4 hjerneområdene (tabell 1).

Tabell 2: Definisjoner av amyloid plakkbelastning i hjernen (BAPL)

Vurdering	BAPL-skår		Vurderingsregel
Negativ skanning	1	Skanning uten beta-amyloid avsetning	RCTU-skår 1 i hvert av de 4 hjerneområdene (laterale temporale lapper, frontallapper, posterior cingulate/precuneus, parietallapper)
	2	Skanning med moderat beta-amyloid avsetning	RCTU-skår 2 i noen eller alle disse 4 hjerneområdene og ingen skår 3 i disse 4 hjerneområdene
Positiv skanning	3	Skanning med uttalt beta-amyloid avsetning	RCTU-skår 3 i minst ett av 4 hjerneområder

Bruk av kvantitativ informasjon som tillegg til visuell vurdering

Kvantitativ informasjon generert av CE-merket bildekvantifiseringsprogramvare for kvantifisering av amyloid-beta PET-skanninger kan brukes som tillegg til visuell tolkning (se pkt. 5.1). Brukere av den CE-merkede programvaren skal læres opp av produsenten og utføre kvantifisering i henhold til produsentens instruksjoner, inkludert kvalitetskontroller av den kvantitative prosessen. Brukere skal tolke skanningen visuelt og deretter sammenligne kvantifiseringsresultatet med typiske områder for negative og positive skanninger. Hvis kvantifiseringsverdiene ikke stemmer overens med den visuelle vurderingen, bør brukeren gjennomgå følgende aspekter:

1. Når det er relevant, skal det undersøkes regioner av interesse (ROI) på områdene av grå substans i hjernen uten å inkludere signifikante områder av hvit substans eller CSF. Potensiell innvirkning av forstørrelse av atrofi og ventrikkell på kvantifisering bør vurderes.

2. Plasseringen av referanseregionens ROI(-er) skal undersøkes for å bekrefte tilpasningen av området. Potensiell innvirkning av mulige strukturelle avvik på kvantifisering bør vurderes.
3. Grunnlaget for å foreta en visuell positiv eller negativ bestemmelse bør gjennomgås:
 - a. Ved innledende amyloid positiv visuell avlesning og negativ kvantifisering skal brukeren vurdere om den positive visuelle tolkningen kan være basert på tracerretensjon i regioner som ikke er vurdert av den kvantitative programvaren. Et fokalt opptak kan også returnere en negativ kvantifisering når programvaren vurderer et stort område. Alvorlig atrofi kan også føre til redusert signal og negative kvantitative resultater.
 - b. I tilfelle av en innledende amyloid negativ visuell avlesning og en amyloidpositiv kvantifisering, må nøyaktig posisjonering av ROI-ene i referanseområder kontrolleres for å fastslå om det er tatt prøve av hvit substans som kan øke kvantifiseringsverdiene.
4. En endelig tolkning av PET-bildet skal baseres på den visuelle avlesningen som er utført etter gjennomgangen oppsummert i trinn 1 til 3.

Begrensninger i bruk

En positiv skanning er ikke alene nok til å fastslå diagnosen Alzheimers sykdom eller annen kognitiv lidelse ettersom nevrittiske plakkavleiringer kan være til stede hos asymptotiske eldre og ved visse neurodegenerative demenslidelser (Alzheimers sykdom, Lewylegeme-demens, demens ved Parkinsons sykdom).

For begrensninger ved bruk hos pasienter med mild kognitiv svikt (MCI), se pkt. 5.1.

Effekten av florbetaben (^{18}F) for predikering av utvikling av Alzheimers sykdom eller overvåking av respons på behandling er ikke klarlagt (se pkt 5.1).

Noen skanninger kan være vanskelige å tolke på grunn av bildestøy, atrofi med tynt kortikalt bånd eller uskarphet i bildet; faktorer som kan føre til tolkningsfeil. I tilfeller hvor det er usikkerhet knyttet til lokalitet av grå substans og av avgrensningen grå/hvit substans i PET-bildet, og hvor et samtidig, nylig opptatt CT- eller MR-bilde er tilgjengelig, skal den ansvarlige for tolkningen undersøke det sammenlignende PET-CT- eller PET-MR-bildet for å klargjøre sammenhengen mellom PET-radioaktiviteten og den grå substansens anatomi.

Økt opptak er blitt identifisert i ekstraserebrale strukturer som ansikt, hodebunn og i noen tilfeller i bein. Rest-aktivitet i midtre sagittale sinus kan noen ganger sees (se pkt. 5.2).

Etter prosedyren

Nærkontakt med spedbarn eller gravide kvinner bør unngås de første 24 timer etter injeksjonen.

Spesielle advarsler

Dette legemidlet inneholder opptil 33 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 1,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

En dose på 360 MBq av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering av etanol på opptil 17 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 2,9 mg/100 ml.

Til sammenligning, en voksen som drikker ett glass vin eller 500 ml øl vil sannsynligvis ha en BAC på ca. 50 mg/100 ml.

Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan medføre en opphopning av etanol og forårsake bivirkninger, særlig hos yngre barn med lav eller umoden metabolisme.

For forsiktighetsregler med tanke på miljørisiko, se pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier *in vivo* er blitt utført.

I bindingsanalyser med radioligand og bruk av en lang rekke reseptorer, ionekanaler og transportere fra dyr og mennesker ble det ikke funnet noen signifikante bindinger.

In vitro-studier med humane levermikrosomer antydte ikke noe potensial for hemming av enzymsystemet cytokrom P450.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Hvis det planlegges administrasjon av radiomerkede legemidler til en fertil kvinne, er det viktig å avgjøre om hun er gravid eller ikke. Alle kvinner som har hatt en uteblitt menstruasjon skal behandles som en gravid kvinne inntil det motsatte er bevist. Hvis det foreligger tvil om hennes mulige graviditet (hvis kvinnen har hatt en uteblitt menstruasjon, hvis menstruasjonen er svært uregelmessig etc.), bør pasienten få tilbud om et alternativ uten ioniserende stråling (hvis tilgjengelig).

Graviditet

Prosedyrer med radionuklider som utføres på gravide kvinner vil også medføre en stråledose på fosteret. Derfor bør det bare utføres helt nødvendige undersøkelser på gravide kvinner når den sannsynlige fordelene i høy grad overgår risikoen som påføres moren og fosteret.

Ingen studier har blitt utført på gravide kvinner. Det foreligger ingen dyrestudier som har undersøkt reproduksjonstoksisitet med florbetaben (¹⁸F) (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om florbetaben (¹⁸F) utskilles i morsmelk. Før det administreres radiomerkede legemidler til en ammende mor, bør det vurderes om det er mulig å utsette administrasjonen av radionukliden inntil moren har avsluttet ammingen og hva som er det best egnede radiomerkede legemidlet med tanke på at aktiviteten utskilles i morsmelken. Hvis administrasjon vurderes å være nødvendig, skal ammingen avbrytes i 24 timer og utskilt morsmelk skal kastes. Nærkontakt med spedbarn bør begrenses de første 24 timene etter injeksjonen.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Neuraceq har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

Den samlede sikkerhetsprofilen til Neuraceq er basert på data fra 1,295 administrasjoner av Neuraceq til 1,077 personer og 12 personer som fikk vehikkel. Gjentatt dosering i årlige intervaller viste ingen endringer av sikkerhetsprofilen etter første, andre og tredje dosering.

Bivirkningstabell Bivirkningene klassifiseres etter hyppighet ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering er bivirkningsreaksjoner presentert fallende etter alvorlighetsgrad.

Tabell 3: liste over bivirkninger

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige
<u>Nevrologiske sykdommer</u>		Nevralgi Hodepine Brennende følelse Tremor
<u>Karsykdommer</u>		Hypotensjon Rødme Hematom
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		Diaré Kvalme
<u>Sykdommer i lever- og galleveier</u>		Unormal leverfunksjon
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		Toksisk hudutslett Utslett Hyperhidrose
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>		Smerter i ben og armer Ubehag i lemmer
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	Smerte på injeksjonsstedet Erytem på injeksjons- eller påføringsstedet	Feber Fatigue Varmefølelse Smerte i blodåre på punksjonsstedet Smerter på kateterstedet Hematom på injeksjonsstedet Irritasjon på injeksjonsstedet Reaksjon på injeksjonsstedet Ubehag på injeksjonsstedet Varmefølelse på injeksjonsstedet
<u>Undersøkelser</u>		økt kreatinin i blodet

Eksposering for ioniserende stråling er forbundet med induksjon av cancer, og det er et potensial for utvikling av arvelige misdannelser. Da den effektive dosen er 5,8 mSv ved administrasjon av maksimal anbefalt aktivitet på 300 MBQ med florbetaben (¹⁸F), kan det forventes liten sannsynlighet for at disse bivirkningene vil oppstå.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Statens legemiddelverk, Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Som følge av liten mengde florbetaben (¹⁸F) i hver dose, er overdosering ikke forventet å gi farmakologiske effekter. Ved administrasjon av en strålingsoverdose, bør den absorberte dosen reduseres hvis mulig ved å øke eliminasjonen av radionukliden ved hyppig tømning av blæren og avføring. Det kan være til hjelp å anslå den effektive dosen som ble gitt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: diagnostiske radiofarmaka, sentralnervesystemet, ATC-kode: V09AX06

Virkningsmekanisme

Florbetaben (¹⁸F) binder seg til β-amyloide nevrittiske plakk i hjernen. *In vitro* viser florbetaben (¹⁸F) nanomolar bindingsaffinitet til syntetiske β-amyloide fibriller og til AD hjernehomogenat. I tillegg er det vist ved autoradiografi, bekreftet av henholdsvis immunhistokjemi og Bielschowsky-farging, at florbetaben (¹⁸F) binder seg til β-amyloide plakk i post-mortem AD hjerneområder.

In vivo ble kvantitativ korrelasjon mellom opptak av florbetaben (¹⁸F) i kortikal grå substans og β-amyloide avleiringer i prøver etter obduksjonsprøver ikke vurdert hos terminale pasienter. *In vivo*-binding av florbetaben (¹⁸F) til andre β-amyloide strukturer eller andre hjernestrukturer eller reseptorer er fortsatt ukjent.

Farmakodynamiske effekter

Ved de lave konsentrasjonene i Neuraceq, har florbetaben (¹⁸F) ikke påviselig farmakologisk aktivitet.

I fullførte kliniske utprøvinger ble opptaket av florbetaben (¹⁸F) i 7 predefinerte kortikale områder i hjernen (frontal, parietal, lateral og medial temporal, oksipital, caudate, posterior cingulate/precuneus cortex og anterior cingulate gyrus) målt kvantitativt ved hjelp av standardiserte opptaksverdier (SUV). Gjennomsnittlige kortikale SUV-forholdstall (SUVR, relativt til cerebellum) er høyere hos pasienter med Alzheimers sykdom sammenlignet med friske frivillige.

Klinisk effekt

En pivotal studie med 31 terminale pasienter hadde til hensikt å bestemme florbetaben (¹⁸F) sin diagnostiske evne til å påvise nevrittisk plakktetthet (ingen vs. sparsomt vs. moderat eller hyppig) som fastslått av CERAD-kriteriene. PET-resultatene ble sammenlignet med maksimal nevrittisk plakktetthet, målt på deler av midtre frontale gyrus, øvre og midtre temporale gyrus, nedre parietallapp, hippocampus og andre hjerneområder ved obduksjon av pasienten. Den kognitive statusen til pasientene kunne ikke måles med sikkerhet. Hos alle 31 pasientene resulterte en blindet PET-bildeevaluering utført av 3 leger i en majoritetslest sensitivitet på 100 % (95 % KI: 80,5–100 %) og spesifisitet på 85,7 % (95 % KI: 67,4–100 %). I en post-hoc-analyse ble sensitivitet og spesifisitet av en majoritetslest PET-bildeevaluering vs. histopatologi i en større populasjon (74 pasienter) 97,7 % (95 % KI: 93,8–100 %) og 88,9 % (95 % KI: 77–100 %).

Sensitivitet og spesifisitet av florbetaben (¹⁸F) for å fastslå beta-amyloid avleiring ble videre undersøkt i en studie hvor ulike sett med 5 elektronisk opplærte, blindete brukere tolket bilder av 54 pasienter fulgt fram til obduksjon i den pivotale studien. Histopatologikriteriene passet ikke med CERAD-kriteriene. Resultatene var lavere enn resultatene som ble oppnådd i den pivotale studien: et sensitivitetsintervall mellom 77,5 og 90 % og spesifisitetsintervall mellom 62,5 og 85,7 %. Konkordansen med Fleiss' kappaverdier var i intervallet 0,68 til 0,87. Ved sammenligning av resultatene fra PET-skanningen og de histopatologiske vurderingene som ble samlet inn for alle forsøkspersonene (de samme som ble brukt i den pivotale studien av dens post-hoc-analyse), var de fleste avlesningene for sensitivitet og spesifisitet henholdsvis 100 % (95 % KI: 89,4–100 %) og 71,4 % (95 % KI: 52,1–90,8 %).

I en longitudinell studie gjennomgikk 45 personer, klinisk diagnostisert med mild kognitiv svekkelse (MCI), baseline florbetaben (¹⁸F) PET-skanninger, og de ble fulgt i 24 måneder for å evaluere sammenhengen mellom florbetaben (¹⁸F) bildetaking og endring i diagnostisk status. 29 (64,4 %) av MCI-pasientene var positive ved florbetaben (¹⁸F)-skanning. Ved 24 måneders oppfølging konverterte 19 (42,2 %) til klinisk AD. Av de 29 MCI-personene som hadde en positiv PET-skanning, ble 19 (65,5 %) klinisk klassifisert som konverterte til klinisk AD etter 24 måneder sammenlignet med 0 (0 %) av 16 som hadde en negativ skanning. Sensitiviteten av florbetaben (¹⁸F)-skanninger for å vise konversasjonsraten for MCI til AD hos 19 konverterte var 100 %, spesifisiteten hos 26

ikke-konverterte var 61,5 % (95 % KI: 42,8–80,2 %) og positiv sannsynlighetsratio var 2,60 (1,60–4,23). Denne studiens design gjør det ikke mulig å estimere risiko for at MCI utvikles til klinisk Alzheimers sykdom.

Tilleggsbruk av kvantitativ informasjon for bildetolkning

Påliteligheten av å bruke kvantitativ informasjon som tillegg til visuell inspeksjon ble analysert i en retrospektiv klinisk studie, som vurderte (i) den diagnostiske ytelsen (dvs., sensitivitet og nøyaktighet) av den kvantitative vurderingen av florbetaben PET-skanninger mot den histopatologiske bekreftelsen ved påvisning av beta-amyloid nevrisk plakk i hjernen av pasienter ved slutten av livet (n = 81) og unge kognitivt normale, friske kontroller (n = 10) og (ii) samsvaret mellom visuell flertallsavlesning av fem uavhengige blinde brukere og kvantitativ vurdering av PET-skanninger av florbetaben (n = 386). Tre CE-merkede programvarepakker som brukte hele cerebellum som referanseregion ble brukt til å estimere amyloid-beta-belastning med standardiserte opptaksverdiforhold (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) eller centiloider (MIMneuro v.7.1.2). Alle skanninger ble kvalitetskontrollert for å sikre riktig posisjonering av ROI. Kasus som ikke bestod kvalitetskontrollen, ble ekskludert fra analysen (i gjennomsnitt 2,6 % av tilfellene analysert med CE-merket programvare). Gjennomsnittlig sensitivitet og nøyaktighet i tre CE-merkede programvarepakker for amyloidkvantifisering var henholdsvis $95,8 \pm 1,8$ % og $98,1 \pm 1,4$ %. Tersklene for amyloidkvantifisering ble avledet fra prøver med postmortembekreftelse av hjernens amyloidstatus som standard for sannhet (fra pivotal klinisk obduksjonskohort) ved bruk av «receiver operating characteristics» (ROC)-kurveanalyse. I et andre datasett ble de avledede tersklene brukt til å kategorisere en testkohort og sammenligne den binære kvantitative vurderingen og den visuelle avlesningen. I et kvalitetskontrollert datasett var gjennomsnittlig samsvar mellom visuell avlesning og CE-merkede programvarepakker $91,2 \pm 1,7$ % og $96,2 \pm 1,8$ % i et delsett der en gruppe av brukere hadde konsensus i den visuelle vurderingen, dvs. alle brukere vurderte skanningene på samme måte.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med florbetaben (^{18}F) i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ettersom sykdommen og tilstanden som det spesifikke legemidlet skal brukes mot, bare forekommer i den voksne populasjonen og ettersom det spesifikke legemidlet ikke utgjør en signifikant terapeutisk fordel fremfor allerede eksisterende behandlinger for pediatrike pasienter (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Etter intravenøs bolusinjeksjon oppnås en radioaktivitetskonsentrasjon på 2–3 % injisert dose / liter i arterielt plasma 10 minutter etter injeksjonen.

Florbetaben (^{18}F) har en høy binding til plasmaproteiner (> 98,5 %).

Organopptak

Opptak av radioaktivitet i hjernen er hurtig og når ca. 6 % av injisert radioaktivitet 10 minutter etter injeksjonen.

Friske forsøkspersoner viser relativt lave restnivåer av florbetaben (^{18}F) i cortex. Det høyeste opptaksnivået er i pons og andre områder med hvit substans. Hos AD-pasienter viser kortikale og striatale områder signifikant høyere opptak, sammenlignet med kontroller. Hos AD-pasienter, som hos kontroller, er det store restnivåer i pons og andre områder med hvit substans.

Opptak er også i noen tilfeller blitt identifisert i ekstracerebrale strukturer som ansikt, hodebunn og bein. Årsak til dette opptaket er ikke kjent, men kan ha sammenheng med akkumulering av florbetaben (^{18}F) eller av radioaktive metabolitter eller radioaktivitet i blodet. Gjenværende aktivitet i midtre sagittale sinus kan noen ganger observeres, sannsynligvis på grunn av nærvær av sporstoff i blodet.

Den biofysiske årsak til restnivåene av florbetaben (^{18}F) i den hvite substans i hjernen til levende mennesker kan ikke forklares eksakt. Hypotesen er at uspesifikk binding av det radioaktive legemidlet til den myelinholdige skjeden kan bidra til retensjonen i den hvite substans.

Eliminasjon

Florbetaben (^{18}F) elimineres fra plasma hos AD-pasienter med en gjennomsnittlig biologisk halveringstid på ca. 1 time. Det kunne ikke påvises radioaktivitet i blodet 4 timer etter injeksjonen.

Florbetaben (^{18}F) metaboliseres hovedsakelig av CYP2J2 og CYP4F2, basert på undersøkelser *in vitro*.

12 timer etter injeksjonen er ca. 30 % av injisert radioaktivitet utskilt med urinen. Tidspunkter utenfor denne tidsrammen ga ikke grunnlag for ytterligere kvantifisering av aktivitet i urinen.

Halveringstid

Fluor (^{18}F) har en fysisk halveringstid på 110 minutter.

12 timer etter injeksjonen er 98,93 % av aktiviteten henfalt, etter 24 timer er 99,99 % av aktiviteten forsvunnet.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Farmakokinetikken hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke beskrevet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved enkeltvis og gjentatt dosering og gentoksisitet. Potensiell toksisitet ved gjentatte intravenøse injeksjoner med florbetaben (^{18}F) i 28 dager ble testet hos rotter og hunder. Her ble NOAEL funnet å være minst 20 ganger maksimal dose til mennesker.

Kroniske studier og karsinogenitetsstudier er ikke utført siden legemidlet ikke er ment for regelmessig eller kontinuerlig administrasjon.

Det er ikke utført studier på reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ascorbinsyre

Vannfritt etanol

Makrogol 400

Natriumaskorbat (for justering av pH)

Vann til injeksjon

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Opptil 10 timer fra synteseavslutning

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen særlige oppbevaringsvilkår.

Oppbevaring av radioaktivmerkede legemidler skal være i overensstemmelse med nasjonale forskrifter om radioaktive stoffer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 ml klart Type 1 hetteglass av glass med klorbutylpropp og forsegling i aluminium.

Et multidose hetteglass inneholder 1 til 10 ml med oppløsning, tilsvarende 300 til 3,000 MBq ved dato og tidspunkt for kalibrering (ToC).

På grunn av forskjeller i fremstillingsprosessen kan hetteglass fra visse produksjonsbatcher distribueres med perforerte gummipropper.

Pakningsstørrelse: ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generell advarsel

Radiofarmasøytiske legemidler skal bare mottas, brukes og administreres av autorisert personell i en egnet klinisk setting. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og destruksjon er underlagt regelverket og/eller egne lisenser av den kompetente offisielle organisasjonen.

Radiomerkede legemidler skal fremstilles på en måte som tilfredsstiller både strålingssikkerhet og farmasøytiske kvalitetskrav. Passende aseptiske forholdsregler skal tas.

Hvis hetteglasset på noen måte er skadet, skal legemidlet ikke brukes.

Administrasjonsprosedyrer skal utføres slik at risikoen for forurensning av legemidlet og bestråling av operatørene er minimert. Tilstrekkelig skjerming er obligatorisk.

Administrasjon av radiofarmaka skaper risiko for andre personer (inkludert helsepersonell som er gravide) fra ytre stråling eller forurensning fra urin, oppkast, osv. Strålevernforskriftens forholdsregler i henhold til nasjonale bestemmelser må derfor følges.

Ubrukt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU 1/13/906/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. februar 2014

Dato for siste fornyelse: 20. november 2018

10. OPPDATERINGSDATO

11/2023

11. DOSIMETRI

Tabellen nedenfor viser dosimetrien, beregnet etter programvaren OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment).

Estimerte absorberte stråledoser i organer er oppført i Tabell 4, med kaukasiske friske frivillige (n = 17). Dosimetriberegningene er tilpasset modellen for voksne (med kroppsvekt på 70 kg).

Tabell 4: Estimerte absorberte stråledoser etter intravenøs injeksjon av Neuraceq til kaukasiske personer

Organ	Absorbert dose per administrert aktivitet (mGy/MBq)
Binyrer	0,0130
Hjerne	0,0125
Bryster	0,0074
Galleblære	0,137
Gastrointestinaltraktus	
Nedre del tykktarm	0,0351
Tynntarm	0,0314
Mage	0,0116
Øvre del tykktarm	0,0382
Hjerte	0,0139
Nyrer	0,0238
Lever	0,0386
Lunger	0,0148
Muskler	0,00948
Ovarier	0,0156
Pankreas	0,0139
Rød benmarg	0,0122
Osteogene celler	0,0148
Hud	0,00689
Milt	0,0102
Testikler	0,00913
Tymus	0,00892
Skjoldbruskkjertel	0,00842
Blære	0,0695
Livmor	0,0163
Gjenværende organer	0,0110
Effektiv dose (mSv/MBq)	0,0193

Den effektive dosen ved administrasjon av en dose på 360 MBq til en voksen som veier 70 kg er ca. 7 mSv. Dersom en CT-skanning gjennomføres samtidig, som del av PET-prosedyren, vil grad av eksponering for ioniserende stråling øke, avhengig av innstillingene ved CT-opptaket. Ved en administrert dose på 360 MBq er den typiske strålingsdosen til målorganet (hjernen) 4,5 mGy.

Ved en administrert dose på 360 MBq, er den typiske strålingsdosen til kritiske organer, galleblære, urinblære, øvre tykktarmvegg, nedre tykktarmvegg, tynntarm og lever hhv. 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy og 13,9 mGy.

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Tilberedningsmetode

Pakningen skal kontrolleres før bruk og aktiviteten skal måles med et aktivimeter.

Opptrekk bør utføres under aseptiske forhold. Hetteglassene skal ikke åpnes før korken er desinfisert, oppløsningen skal trekkes opp gjennom korken med bruk av en engangskanyle, tilpasset med egnet beskyttelsesskjerming og en steril engangsnål eller ved bruk av et godkjent automatisk applikasjonssystem. Hvis hetteglasset på noen måte er skadet, skal legemidlet ikke brukes.

Florbetaben (^{18}F) bør ikke fortynnes.

Dosen administreres ved en langsom intravenøs bolusinjeksjon (6 sek/ml), etterfulgt av skylling med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon for å sikre at hele dosen blir gitt. Hvis injeksjonsvolumet er mellom 0,5 og 1 ml, skal kanyler av passende størrelse (1 ml) anvendes, og kanylen skal skylles ren med natriumkloridoppløsning.

Florbetaben (^{18}F) skal injiseres intravenøst for å unngå bestråling som følge av lokal ekstravasasjon og for å unngå bildeartefakter.

Kvalitetskontroll

Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning, uten synlige partikler skal brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

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