

Neuraceq 300 MBq/ml roztwór do wstrzykiwań

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neuraceq 300 MBq/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 300 MBq florbetabenu (^{18}F) w dniu i godzinie kalibracji.

Aktywność na fiolkę wynosi od 300 MBq do 3000 MBq w dniu i godzinie kalibracji.

Fluor (^{18}F) rozpada się do stabilnego tlenu (^{18}O) o okresie półtrwania około 110 minut, emitując promieniowanie pozytonowe o energii 634 keV, a następnie promieniowanie anihilacji fotonu o energii 511 keV.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera do 1,2 g etanolu i do 33 mg sodu w jednej dawce (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Neuraceq jest preparatem radiofarmaceutycznym wskazanym do badań z zastosowaniem Pozytonowej Tomografii Emisyjnej (PET) z przetwarzaniem obrazu gęstości płytek neurytycznych z β -amyloidu w mózgach dorosłych pacjentów z zaburzeniami poznawczymi, w celu zdiagnozowania choroby Alzheimerera (AD) i innych przyczyn zaburzeń poznawczych. Neuraceq powinien być stosowany łącznie z oceną kliniczną.

Ujemny skan wskazuje na niską lub zerową gęstość korowych płytek β -amyloidowych i nie wskazuje na rozpoznanie AD. Ograniczenia dotyczące interpretacji skanu dodatniego patrz punkty 4.4 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Skan PET z florbetabenem (^{18}F) powinien być zlecany przez lekarzy doświadczonych w klinicznym leczeniu chorób neurodegeneracyjnych.

Obrazy po podaniu produktu Neuraceq powinny być interpretowane przez diagnostów przeszkolonych w interpretacji obrazów PET z florbetabenem (^{18}F). W przypadku niepewności co do lokalizacji istoty szarej oraz granicy istoty szarej i istoty białej na skanie PET, zaleca się zastosowanie ostatnio zarejestrowanego w tym samym czasie badania metodą tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (RM) pacjenta w celu uzyskania połączonego obrazu PET-TK lub PET-RM (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana aktywność u osoby dorosłej wynosi 300 MBq florbetabenu (^{18}F). Maksymalna dawka nie powinna być wyższa niż 360 MBq i nie może być niższa niż 240 MBq w chwili podawania. Objętość produktu Neuraceq do wstrzyknięcia może wynosić od 0,5 do 10 ml, aby zapewnić docelową aktywność 300 MBq w czasie podawania dożylnego.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Należy zwracać szczególną uwagę na podawaną dawkę, gdyż w tej grupie pacjentów możliwa jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie (patrz punkt 4.4).

Szczególne badania zakresu i regulacji dawki dla produktu leczniczego w normalnych i szczególnych grupach pacjentów nie zostały przeprowadzone. Właściwości farmakokinetyczne florbetabenu (^{18}F) u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby nie zostały opisane.

Dzieci i młodzież

Nie ma wskazań do stosowania produktu Neuraceq u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Neuraceq jest przeznaczony do podawania dożylnego i do wielokrotnego dawkowania.

Aktywność florbetabenu (^{18}F) musi być zmierzona miernikiem aktywności (kalibratorem dawki) bezpośrednio przed wstrzyknięciem.

Produktu Neuraceq nie należy rozcieńczać.

Dawkę podaje się przez powolne dożylnie wstrzyknięcie bolusa (6 s/ml), a następnie przepłukanie dojścia dożylnego z zastosowaniem w przybliżeniu 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu zapewnienia pełnego dostarczenia dawki. Jeżeli wstrzykiwana wartość mieści się w zakresie od 0,5 do 1 ml, należy stosować tylko strzykawki o odpowiedniej wielkości (1 ml) i należy przepłukać strzykawkę roztworem chlorku sodu (patrz punkt 2).

Wstrzyknięcie florbetabenu (^{18}F) musi być dożylnie, w celu uniknięcia napromieniowania w wyniku wynaczynienia miejscowego oraz artefaktów obrazu.

Uzyskiwanie obrazu

20-minutowy obraz PET powinien zostać uzyskany w przybliżeniu 90 minut po dożylnym podaniu produktu Neuraceq.

Pacjenci powinni być ułożeni w pozycji leżącej z głową umieszczoną tak, by mózg, w tym mózdzek, znajdował się w centrum pola widzenia skanera PET. Ograniczenie ruchu głowy taśmą lub innymi elastycznymi ogranicznikami może być stosowane. Rekonstrukcja powinna zawierać korektę osłabienia skutkującą wzdłużosiowymi rozmiarami piksela między 2,0 a 3,0 mm.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Indywidualne uzasadnienie korzyści/ryzyka

Dla każdego pacjenta, ekspozycja na promieniowanie musi być uzasadniona prawdopodobną korzyścią. Podawana dawka, w każdym przypadku, powinna być tak mała, jak tylko to możliwe do uzyskania wymaganej informacji diagnostycznej.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U tych pacjentów szczególnie uważnie należy rozpatrywać stosunek korzyści do ryzyka, ponieważ możliwa jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie. Florbetaben (¹⁸F) jest wydalany przede wszystkim przez układ wątrobowo-żółciowy, a pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby są potencjalnie bardziej narażeni na promieniowanie (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Więcej informacji na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2 lub 5.1.

Interpretacja obrazów po podaniu produktu Neuraceq

Obrazy po podaniu produktu Neuraceq powinny być interpretowane przez diagnostów przeszkolonych w interpretacji obrazów PET z florbetabemem (¹⁸F). Ujemny skan wykazuje niską lub zerową gęstość korowych płytek β-amyloidowych. Dodatni skan wykazuje umiarkowaną lub dużą gęstość. Obserwowano błędy interpretacji obrazów w ocenie gęstości mózgowych neurytycznych płytek β-amyloidowych, w tym skany fałszywie ujemne i fałszywie dodatnie.

Obrazy PET są odczytywane w orientacji wzdłużosiowej przy użyciu skali szarości. Diagnosta powinien porównać intensywność sygnału istoty szarej z maksymalną intensywnością sygnału istoty białej. Obraz powinien być analizowany w sposób systematyczny (Rysunek 1), zaczynając na poziomie mózdzku i przewijając w górę przez boczne płaty skroniowe i czołowe, a następnie na obszar tylnej kory zakrętu obręczy i przedklinka, ostatecznie zaś do płata ciemieniowego.

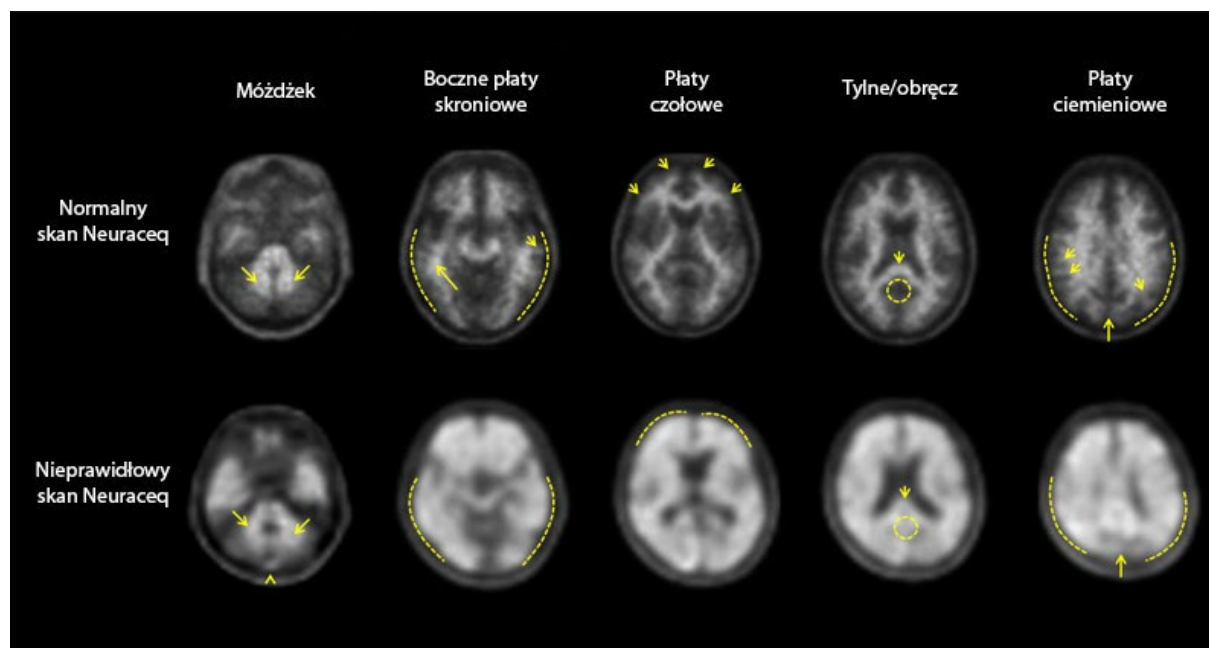
Interpretacja obrazów dokonywana jest wizualnie przez porównanie aktywności w korowej istocie szarej z aktywnością w sąsiedniej korowej istocie białej. Każdy z tych obszarów mózgu, boczne płaty skroniowe, czołowe i ciemieniowe oraz tylna kora zakrętu obręczy i przedklinek, powinien być systematycznie badany wizualnie i oceniany według punktacji miejscowego wychwyty znacznika korowego (RCTU) (Tabela 1).

Tabela 1: Definicje miejscowego wychwyty znacznika korowego (RCTU)

Wynik miejscowego wychwyty znacznika korowego	Stan do oceny
1 (Brak wychwyty znacznika)	Wychwyty znacznika (tj. intensywność sygnału) w istocie szarej w tym obszarze jest niższa niż w istocie białej.
2 (Umiarkowany wychwyty znacznika)	Mniejszy obszar wychwyty znacznika jest równy lub większy niż w istocie białej: wykracza poza obręczy istoty białej do zewnętrznego obrzeża korowego i obejmuje większość przekrojów w danym obszarze.
3 (Wyraźny wychwyty znacznika)	Duży zlewający się obszar wychwyty znacznika jest równy lub większy niż w istocie białej: wykracza poza obręczy istoty białej do zewnętrznego obrzeża korowego i obejmuje cały obszar, w tym większość przekrojów w danym obszarze.

Uwaga: Dla uzyskania wyniku wychwyty znacznika w korze, stwierdzona zmiana musi być obecna w większości przekrojów w tym obszarze.

Rysunek 1: Obrazy Neuraceq PET pokazujące przykłady ujemnego skanu PET z florbetabenem (¹⁸F) (górny rząd) i dodatniego skanu (dolny rząd).



Ogólna decyzja dotycząca wizualnej oceny skanu PET jest podejmowana indywidualnie w oparciu o wynik dwuelementowy: „dodatni” lub „ujemny”. Pacjent jest klasyfikowany jako „dodatni” lub „ujemny” w oparciu o obciążenie mózgu płytkami amyloidowymi - ocena BAPL, która jest pochodną oceny RCTU w czterech obszarach mózgu (Tabela 1).

Tabela 2: Definicje obciążenia mózgu płytkami amyloidowymi (BAPL)

Ocenianie	Ocena BAPL	Zasada oceniania
Skan ujemny	1 Skan bez złogu beta-amyloidowego	Ocena RCTU 1 w każdym z 4 obszarów mózgu (boczne płaty skroniowe, zakręt obręczy + przedklinek, płaty ciemieniowe)
Skan dodatni	2 Skan z umiarkowanym złogiem beta-amyloidowym	Ocena RCTU 2 w którymkolwiek lub wszystkich 4 obszarach mózgu oraz brak oceny 3 w tych 4 obszarach
	3 Skan z wyraźnym złogiem beta-amyloidowym	Ocena RCTU 3 w co najmniej jednym z 4 obszarów mózgu

Wykorzystanie informacji ilościowych jako uzupełnienie oceny wzrokowej

Informacje ilościowe generowane przez oprogramowanie do oceny ilościowej obrazów z oznakowaniem CE do ilościowego oznaczania amyloidu-beta PET można wykorzystać jako uzupełnienie interpretacji wzrokowej (patrz punkt 5.1). Użytkownicy oprogramowania z oznakowaniem CE powinni zostać przeszkoleni przez producenta i wykonywać analizę ilościową zgodnie z instrukcjami producenta, z uwzględnieniem kontroli jakości procesu ilościowego. Osoby dokonujące odczytu powinny przeprowadzić wzrokową interpretację obrazu, a następnie porównać wynik ilościowy z typowymi zakresami dla skanów z wynikiem ujemnym i dodatnim. Jeśli wartości ilościowe są niezgodne z oceną wzrokową, osoba dokonująca odczytu powinna wziąć pod uwagę następujące aspekty:

1. W stosownych przypadkach należy zbadać umiejscowienie obszaru zainteresowania (ang. region of interest, ROI) na obszarach istoty szarej mózgu bez uwzględnienia istotnych

obszarów istoty białej lub płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). W ocenie ilościowej należy rozważyć potencjalny wpływ atrofii i powiększenia komór.

2. W stosownych przypadkach należy przeanalizować obszar(y) zainteresowania (ROI) obszaru odniesienia, aby potwierdzić dopasowanie danego obszaru. Należy rozważyć potencjalny wpływ możliwych zaburzeń strukturalnych na wynik oceny ilościowej.
3. Należy zweryfikować podstawę dodatniego lub ujemnego wyniku oceny wzrokowej:
 - a. W przypadku dodatniego wyniku odczytu wzrokowego amyloidu i ujemnego oznaczenia ilościowego osoba dokonująca odczytu powinna rozważyć, czy odczyt wzrokowy może być oparty na retencji znacznika w regionach nieocenianych przez oprogramowanie wykorzystane do oceny ilościowej. Wychwył ogniskowy może również spowodować uzyskanie ujemnej oceny ilościowej, gdy oprogramowanie ocenia duży obszar. Silna atrofia może również prowadzić do zmniejszenia sygnału i ujemnych wyników ilościowych.
 - b. W przypadku ujemnego odczytu amyloidu i dodatniego wyniku oceny ilościowej amyloidu należy sprawdzić dokładne pozycjonowanie obszarów zainteresowania w regionach referencyjnych i korę, aby określić, czy istota biała jest objęta próbą, co może zwiększyć wartości w ramach oceny ilościowej.
4. Ostateczna interpretacja obrazu PET powinna opierać się na odczytach wzrokowych, przedstawionych w krokach od 1 do 3.

Ograniczenia stosowania

Skan pozytywny nie stanowi niezależnej diagnozy AD lub innych zaburzeń funkcji poznawczych, ponieważ odkładanie się płytek neurotycznych w istocie szarej może występować bezobjawowo w podeszłym wieku i przy niektórych otępieniach neurodegeneracyjnych (AD, otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie związane z chorobą Parkinsona).

Ograniczenia stosowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (MCI), patrz punkt 5.1.

Skuteczność florbetabenu (¹⁸F) w przewidywaniu rozwoju AD lub monitorowaniu reakcji na leczenie nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Niektóre skany mogą być trudne do interpretacji ze względu na szумы towarzyszące obrazom, atrofię ze ścięciem przekroju warstwy korowej lub rozmycie obrazu, które mogą prowadzić do błędów interpretacyjnych. W przypadkach, w których istnieje niepewność co do lokalizacji istoty szarej oraz granicy istoty szarej i istoty białej na skanie PET, a ostatnio zarejestrowany jednocześnie skan tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (RM) pacjenta jest dostępny, diagnosta powinien zbadać połączony obraz PET-TK lub PET-RM celem wyjaśnienia związku radioaktywności PET z anatomią istoty szarej.

W niektórych przypadkach wykryto nasilony wychwył w strukturach pozamózgowych, np. twarzy, skórze głowy i kościach. Czasem obserwuje się aktywność resztkową w zatoce strzałkowej (patrz punkt 5.2).

Po zabiegu

Bliski kontakt z niemowlętami i kobietami w ciąży powinien być ograniczony w czasie pierwszych 24 godzin po wstrzyknięciu.

Ostrzeżenia szczególne

Produkt leczniczy zawiera do 33 mg sodu na dawkę co odpowiada 1,6 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dawka 360 MBq tego leku podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 17 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. blood alcohol concentration, BAC) o około 2,9 mg/100 ml.

Dla porównania, u osoby dorosłej, pijącej kieliszek wina lub 500 ml piwa, stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/100 ml.

Jednoczesne podawanie z lekami zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

Środki ostrożności dotyczące zagrożenia dla środowiska patrz punkt 6.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji *in vivo*.

W testach wiązania radioligandów z wykorzystaniem szerokiego panelu zwierzęcych i ludzkich receptorów, kanałów jonowych i przekazników żadne istotne wiązania nie zostały znalezione.

Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby nie wykazały żadnego potencjału do hamowania układu enzymatycznego cytochromu P450.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Gdy konieczne jest podawanie preparatów radiofarmaceutycznych kobietom w okresie rozrodczym, ważne jest określenie, czy kobieta jest w ciąży. W przypadku każdej kobiety, u której nie wystąpiła miesiączka, należy zakładać, że jest w ciąży, dopóki nie zostanie udowodnione, że jest inaczej. W razie wątpliwości co do jej potencjalnej ciąży (jeśli u kobiety nie wystąpiła miesiączka, jeśli miesiączka była bardzo nieregularna, itp.), pacjentce należy zaproponować alternatywne techniki bez zastosowania promieniowania jonizującego (jeśli istnieją).

Ciąża

Zabiegi z zastosowaniem radionuklidów przeprowadzone u kobiet w ciąży wiążą się również z narażeniem płodu na dawki promieniowania. W okresie ciąży powinno przeprowadzać się wyłącznie niezbędne badania, gdy prawdopodobne korzyści znacznie przewyższają ryzyko ponoszone przez matkę i płód.

Nie prowadzono badań u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu zbadania wpływu florbetabenu (¹⁸F) na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy florbetaben (¹⁸F) przenika do mleka ludzkiego. Przed podaniem preparatu radiofarmaceutycznego matce, która karmi piersią, należy rozważyć możliwość wstrzymania podawania radionuklidu do momentu, kiedy matka przestanie karmić piersią, co jest najwłaściwszym wyborem przy podawaniu preparatów radiofarmaceutycznych, mając na uwadze wydzielanie substancji wykazującej aktywność w mleku. Jeśli podanie jest konieczne, karmienie piersią należy przerwać na 24 godziny, a odciągnięty pokarm wyrzucić.

Bliski kontakt z niemowlętami i kobietami w ciąży powinien być ograniczony w czasie pierwszych 24 godzin po wstrzyknięciu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Neuraceq nie wywiera wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Neuraceq oparty jest na danych z 1295 podań produktu Neuraceq 1077 osobom oraz 12 osobom, które otrzymały nośnik. Powtórzenia dawki w odstępie rocznym wykazało, że nie występowała żadna różnica w profilu bezpieczeństwa po pierwszym, drugim lub trzecim podaniu.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych. Działania niepożądane uszeregowano ze względu na częstość występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zaburzenia nerwowe		Nerwoból Ból głowy Uczucie palenia Mimowolne drżenia
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie Zaczerwienienie Krwiak
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Toksyczne wykwity skórne Wysypka Nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle kończyn Dyskomfort kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Gorączka Zmęczenie Uczucie gorąca Ból w miejscu przekłucia naczynia Ból w miejscu wprowadzenia cewnika Krwiak w miejscu wstrzyknięcia Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia Reakcja w miejscu nakłucia Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia Uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Ekspozycja na promieniowanie jonizujące jest powiązana z wywoływaniem nowotworów i potencjalnym rozwojem wad wrodzonych. Jako że dawka skuteczna wynosi około 5,8 mSv, podczas podania maksymalnej zalecanej aktywności 300 MBq florbetabenu (¹⁸F) istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na niewielką ilość florbetabenu (¹⁸F) w każdej dawce, przedawkowanie nie powinno powodować efektów farmakologicznych. W przypadku przedawkowania promieniowania, dawka zaabsorbowana przez pacjenta powinna być obniżona, gdy to możliwe, przez zwiększenie eliminacji izotopu promieniotwórczego z organizmu poprzez częste oddawanie moczu i defekację. Przydatne może być oszacowanie dawki skutecznej, która została zastosowana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: radiofarmaceutyczny preparaty diagnostyczny, ośrodkowy układ nerwowy, kod ATC: V09AX06

Mechanizm działania

Florbetaben (¹⁸F) wiąże się z blaszkami amyloidowymi w mózgu. *In vitro*, florbetaben (¹⁸F) wykazuje nanomolarne powinowactwo do syntetycznych włókien β-amyloidowych i homogenatu mózgu ze zmianami charakterystycznymi dla AD. Ponadto, wiązanie się florbetabenu (¹⁸F) z płytkami β-amyloidowymi w pośmiertnych sekcjach mózgow pacjentów z AD wykazano autoradiograficznie i przy wsparciu immunohistochemii lub barwnika Bielschowsky'ego.

Nie oceniano korelacji ilościowej *in vivo* u pacjentów w schyłkowej fazie życia pomiędzy wychwytem florbetabenu (¹⁸F) w istocie szarej kory, a złoгами beta-amyloidu w próbkach pobranych podczas sekcji zwłok. Wiązanie się *in vivo* florbetabenu (¹⁸F) z innymi strukturami amyloidowymi lub innymi strukturami mózgu bądź receptorami pozostaje nieznane.

Działanie farmakodynamiczne

Florbetaben (¹⁸F) w produkcie Neuraceq występujący w niskich stężeniach chemicznych, nie wykazuje żadnej wykrywalnej aktywności farmakodynamicznej.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, wychwyty florbetabenu (¹⁸F) w 7 uprzednio określonych obszarach kory mózgu (czołowy, ciemieniowy, skroniowy boczny i przyśrodkowy, potyliczny, ogonowy, tylnej kory zakrętu obręczy + przedlinka i przedniego zakrętu obręczy) i kory mózdzku

mierzone ilościowo za pomocą standardowych wartości wychwyty (SUV).Wskaźniki korowe SUV (SURV, w stosunku do kory mózdzku) są wyższe u pacjentów z AD niż u zdrowych ochotników.

Skuteczność kliniczna

Kluczowe badanie u 31 pacjentów w schyłkowej fazie życia miało na celu ustalenie skuteczności diagnostycznej florbetabenu (^{18}F) w wykrywaniu gęstości blaszek amyloidowych (brak lub nieliczne vs umiarkowane lub częste) według kryteriów CERAD. Wyniki PET porównano z maksymalną gęstością płytek neurytycznych mierzoną w wycinkach zakrętu czołowego środkowego, zakrętów skroniowych górnego i środkowego, dolnej części płata ciemieniowego, hipokampu i innych obszarów mózgu podczas sekcji zwłok. Nie można było w sposób wiarygodny ocenić funkcji poznawczych u pacjentów. U wszystkich 31 pacjentów, maskowane wyniki badań obrazowych odczytane przez 3 diagnostów, wobec których zastosowano zaślepienie, dały w większości czułość odczytu na poziomie 100% (95% CI: 80,5-100%) i swoistość odczytu na poziomie 85,7% (95% CI: 67,4-100%). W analizie *post-hoc* czułość i swoistość większości wyników badań obrazowych PET wobec histopatologii w większej populacji (74 pacjentów) wyniosła 97,9% (95% CI: 93,8-100%) i 88,9% (95% CI: 77-100%).

Czułość i swoistość florbetabenu (^{18}F) w wykrywaniu obecności złogów beta-amyloidu została dodatkowo zbadana w jednym dodatkowym, zaślepionym badaniu, w którym inna grupa 5 elektronicznie przeszkolonych diagnostów interpretowała obrazy uzyskane od 54 pacjentów, a następnie przeprowadziła sekcję w badaniu kluczowym. Kryteria histopatologiczne nie pokrywały się z kryteriami CERAD. Wyniki były niższe od wyników uzyskanych w badaniu kluczowym: zakres czułości od 77,5% do 90%, a zakres swoistości między 62,5% a 85,7%. Zgodność między oceniającymi z wykorzystaniem wartości kappa Fleissa wahała się od 0,68 do 0,87. Porównując wyniki odczytu badania PET z oceną histopatologiczną u wszystkich pacjentów (tą samą co w oryginalnym badaniu kluczowym i analizie *post hoc*), w większości przypadków czułość wynosiła 100% (95% CI: 89,4–100%), a swoistość 71,4% (95% CI: 52,1–90,8%).

W badaniu długoterminowym 45 pacjentów, u których zdiagnozowano klinicznie MCI (łagodne zaburzenia poznawcze), poddano wstępnym badaniom obrazowym PET (^{18}F) z florbetabenem i obserwowano przez 24 miesiące w celu oceny zależności pomiędzy obrazowaniem florbetabenem (^{18}F), a zmianami w statusie diagnostycznym. 29 (64,4%) pacjentów z MCI miało dodatnie wyniki badań PET z florbetabenem (^{18}F). Podczas 24-miesięcznej obserwacji u 19 pacjentów (42,2%) nastąpiła progresja zmian do klinicznej postaci choroby Alzheimerera. Spośród 29 pacjentów z MCI, którzy mieli pozytywny wynik badania PET, u 19 (65,5%) stwierdzono kliniczną postać choroby Alzheimerera po 24 miesiącach w porównaniu z 0 (0%) spośród 16 pacjentów, którzy mieli wyniki ujemne. Czułość badań obrazowych wykonanych z florbetabenem (^{18}F) do zobrazowania wskaźnika konwersji MCI do AD u 19 pacjentów, u których stwierdzono konwersję, wyniosła 100%, swoistość u 26 pacjentów, u których nie nastąpiła konwersja, wyniosła 61,5% (95% CI: 42,8-802%), a dodatni współczynnik prawdopodobieństwa wyniósł 2,60 (1,60-4,23). Projekt tego badania nie pozwala na oszacowanie ryzyka progresji MCI do klinicznej AD.

Dodatkowe wykorzystanie informacji ilościowych do interpretacji obrazu

Wiarygodność wykorzystywania informacji ilościowych jako uzupełnienia kontroli wzrokowej przeanalizowano w retrospektywnym badaniu klinicznym, oceniającym (i) efektywność diagnostyczną (tj. czułość i swoistość) oceny ilościowej skanów PET florbetabenu w porównaniu z potwierdzeniem histopatologicznym w wykrywaniu blaszek beta-amyloidu w mózgu u pacjentów u kresu życia (n=81) i młodych zdrowych uczestników bez zaburzeń poznawczych, stanowiących grupę kontrolną (n=10), oraz (ii) zgodność pomiędzy wzrokowym, większościowym odczytem pięciu niezależnych zaślepionych osób dokonujących odczytu i ilościową oceną skanów PET florbetabenu (n=386). Trzy pakiety oprogramowania z oznakowaniem CE, wykorzystujące cały mózdzek jako obszar odniesienia, były używane do oszacowania obciążenia amyloidu-beta za pomocą ustandaryzowanego współczynnika wartości wychwyty (Hermes Brass ver. 5.1.1, Neurocloud ver. 1.4) lub centiloidów (MIMneuro ver. 7.1.2). Wszystkie skany były poddawane kontroli jakości w celu zapewnienia prawidłowego pozycjonowania obszarów zainteresowania; przypadki, które nie przeszły kontroli jakości, zostały wykluczone z analizy (średnio 2,6% przypadków analizowanych za pomocą oprogramowania z oznakowaniem CE). Średnia czułość i swoistość w trzech pakietach z oznakowaniem CE amyloidu wyniosła odpowiednio 95,8±1,8% i 98,1±1,4%. Progi oznaczania

ilościowego amyloidu zostały uzyskane z próbek z pośmiertnym potwierdzeniem statusu amyloidu w mózgu jako standard prawdziwości (z głównej klinicznej kohorty poddanej sekcji zwłok) przy użyciu analizy krzywej ROC (ang. receiver operating characteristics). W drugim zestawie danych zastosowano progi pochodne do klasyfikacji badanej kohorty i porównania binarnej oceny ilościowej i odczytu wzrokowego. W zestawieniu danych dotyczących jakości średnia zgodność pomiędzy odczytem wzrokowym a pakietami oprogramowania z oznakowaniem CE wynosiła $91,2 \pm 1,7\%$ i $96,2 \pm 1,8\%$ w podgrupie, w której grupa osób dokonujących odczytu oceniała skany w ten sam sposób.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z florbetabenem (^{18}F) we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży, jako że choroba lub stan, w którym dany produkt leczniczy ma zastosowanie, występuje tylko w populacji dorosłych, a dany produkt leczniczy nie przedstawia wyraźnej przewagi terapeutycznej nad istniejącymi terapiami dla dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 stosowanie u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po wstrzyknięciu dożylnym bolusa, aktywność promieniowania rzędu 2-3% wstrzykniętej dawki osiąga się w osoczu krwi tętniczej 10 minut po wstrzyknięciu.

Florbetaben (^{18}F) w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza ($>98,5\%$).

Wychwyty przez narządy

Wychwyty promieniowania w mózgu jest szybki, osiąga około 6% wstrzykniętej dawki promieniowania w 10 min po wstrzyknięciu.

Zdrowe grupy kontrolne wykazują stosunkowo niski poziom akumulacji florbetabenu (^{18}F) w korze mózgowej. Najwyższy poziom wychwyty zarejestrowano w moście i innych obszarach istoty białej. U pacjentów z AD, obszary korowe i prążkowiec wykazują znacznie większy wychwyty w porównaniu do grupy kontrolnej. U pacjentów z AD, jak w grupie kontrolnej, w moście i innych obszarach istoty białej akumulacja jest wysoka.

W niektórych przypadkach nasilony wychwyty wykryto także w strukturach pozamózgowych, np. twarzy, skórze głowy i kościach. Powód tej kumulacji jest nieznany, ale może być związany z gromadzeniem florbetabenu (^{18}F) lub dowolnego z jego radioaktywnych metabolitów, bądź z radioaktywnością we krwi. Tak niskie poziomy sygnałów w skórze głowy lub czaszce można łatwo odróżnić od wychwyty istoty szarej substancji na podstawie ich kształtu i położenia. Aktywność resztkowa w zatoce środkowo-strzałkowej może być czasami obserwowana wskutek obecności znacznika w nagromadzonej krwi.

Nie można ostatecznie wyjaśnić biofizycznych podstaw akumulacji florbetabenu (^{18}F) w istocie białej mózgu człowieka. Przypuszcza się, że niespecyficzne wiązanie preparatu radiofarmaceutycznego z zawierającą lipidy osłonką mielinową może przyczyniać się do akumulacji w istocie białej.

Eliminacja

Florbetaben (^{18}F) jest usuwany z osocza pacjentów z AD ze średnim biologicznym okresem półtrwania wynoszącym około 1 godz. Nie można zmierzyć radioaktywności we krwi w około 4 godziny po wstrzyknięciu.

Na podstawie badań *in vitro*, florbetaben (^{18}F) jest metabolizowany głównie przez CYP2J2 oraz CYP4F2.

W 12 godzin po wstrzyknięciu, około 30% dawki radioizotopu ^{18}F jest wydalane z moczem. Punkty czasowe poza ramą czasową nie pozwalają na dalszą ocenę ilościową aktywności w moczu.

Okres półtrwania

Fluor (^{18}F) ma fizyczny okres półtrwania wynoszący 110 minut.

W 12 godzin po wstrzyknięciu zanika 98,93% aktywności, zaś w 24 godziny po wstrzyknięciu 99,99%.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Farmakokinetyka u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby nie została opisana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Potencjalną toksyczność badano przez 28 dni na szczurach i psach za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć dożylnych florbetabenu (^{18}F), a NOAEL był co najmniej 20 razy większy od maksymalnej dawki dla człowieka.

Badania dotyczące długotrwałego podawania i rakotwórczości nie zostały przeprowadzone, ponieważ produkt leczniczy nie jest przeznaczony do podawania regularnego lub ciągłego.

Badania toksyczności reprodukcyjnej nie zostały przeprowadzone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas askorbinowy

Etanol bezwodny

Makrogol 400

Askorbinian sodu (dla regulacji pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Do 10 godzin od zakończenia syntezy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Przechowywanie preparatów radiofarmaceutycznych powinno być zgodne z krajowymi przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna fiolka ze szkła typu I o pojemności 15 ml, zamknięta gumowym korkiem i aluminiowym uszczelnieniem.

Każda fiolka wielodawkowa zawiera od 1 do 10 ml roztworu, w ilości odpowiadającej aktywności od 300 do 3000 MBq z dnia i godziny kalibracji (ToC).

W wyniku różnic w procesie wytwarzania możliwe jest, że niektóre fiolki są dostarczane z przebitymi korkami gumowymi.

Wielkość opakowania: jedna fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ostrzeżenie ogólne

Preparaty radiofarmaceutyczne powinny być odbierane, stosowane i podawane tylko przez upoważnione osoby w określonych warunkach klinicznych. Ich odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i usuwanie są regulowane przepisami i (lub) odpowiednimi licencjami właściwej organizacji oficjalnej.

Preparaty radiofarmaceutyczne powinny być przygotowane w sposób spełniający wymogi bezpieczeństwa radiologicznego i jakości farmaceutycznej. Należy zachować odpowiednie aseptyczne środki ostrożności.

Jeśli integralność fiolki jest naruszona, produkt nie powinien być stosowany.

Procedury podawania powinny być wykonywane w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia produktu leczniczego i napromieniowania personelu medycznego. Odpowiednie osłony są obowiązkowe.

Podawanie preparatów radiofarmaceutycznych stwarza zagrożenie dla innych osób (w tym pracowników opieki zdrowotnej będących w ciąży) z powodu promieniowania zewnętrznego lub skażenia pochodzącego z moczu, wymiocin, itp. Należy zachować środki ostrożności w zakresie ochrony radiologicznej zgodnie z krajowymi przepisami.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/906/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lutego 2014

Data przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2018 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2023

11. DOZYMETRIA

Poniższa tabela pokazuje dozymetrię obliczoną przy użyciu oprogramowania OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment).

Szacowane dawki promieniowania wchłonięte przez narządy są wymienione w Tabeli 4, dostarczając dane od zdrowych ochotników rasy białej (n=17). Obliczenia dozymetryczne dostosowano do osoby dorosłej (o masie ciała 70 kg).

Tabela 4: Szacunkowe dawki wchłoniętego promieniowania po dożylnym podaniu produktu Neuraceq osobom rasy białej

Narząd	Dawka wchłonięta na podaną aktywność [mGy/MBq]
Nadnercze	0,0130
Mózg	0,0125
Piersi	0,0074
Pęcherzyk żółciowy	0,137
Przewód pokarmowy	
Dolna część jelita grubego	0,0351
Jelito cienkie	0,0314
Żołądek	0,0116
Górna część jelita grubego	0,0382
Serce	0,0139
Nerki	0,0238
Wątroba	0,0386
Płuca	0,0148
Mięśnie	0,00948
Jajniki	0,0156
Trzustka	0,0139
Szpik czerwony	0,0122
Komórki kościotwórcze	0,0148
Skóra	0,00689
Śledziona	0,0102
Jądra	0,00913
Grasica	0,00892
Tarczycyca	0,00842
Pęcherz moczowy	0,0695
Macica	0,0163
Pozostałe narządy	0,0110
Dawka skuteczna (MSv/MBq)	0,0193

Dawka skuteczna po podaniu maksymalnej zalecanej aktywności dawki 360 MBq dla dorosłego człowieka ważącego 70 kg wynosi około 7,0 mSv. Jeśli skan TK jest wykonywany równolegle jako część procedury PET, naświetlenie na promieniowanie jonizujące wzrasta w ilości zależnej od ustawień stosowanych w uzyskiwaniu skanu CT. Dla podanej aktywności 360 MBq typowa dawka promieniowania dla docelowego organu (mózg) wynosi 4,5 mGy.

Dla podanej aktywności 360 MBq typowe dawki promieniowania dostarczonego do narządów krytycznych, pęcherzyka żółciowego, pęcherza moczowego, górnej części jelita grubego, dolnej części

jelita grubego, jelita cienkiego i wątroby wynoszą, odpowiednio, 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy i 13,9 mGy.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Sposób przygotowania

Pakiet musi być sprawdzony przed użyciem, a aktywność zmierzona za pomocą miernika aktywności.

Pobrania powinny być wykonywane w warunkach aseptycznych. Fiolki nie mogą być otwierane przed zdezynfekowaniem korka, roztwór powinien być pobierany przez korek za pomocą strzykawki jednorazowego użytku wyposażonej w odpowiednią osłonę ochronną oraz sterylną igłę jednorazowego użytku lub przy użyciu autoryzowanego zautomatyzowanego systemu podawania. Jeśli integralność fiolki jest naruszona, produkt leczniczy nie powinien być stosowany.

Florbetabenu (^{18}F) nie należy rozcieńczać.

Dawkę podać w powolnym dożylnym wstrzyknięciu-bolusie (6 s/ml) a następnie przepłukać dożylne 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu podania całej dawki. Jeżeli objętość wstrzykiwanej substancji mieści się w zakresie od 0,5 do 1 ml, należy stosować tylko strzykawki odpowiedniej wielkości (1 ml) oraz przepłukać strzykawkę roztworem chlorku sodu.

Wstrzyknięcie florbetabenu (^{18}F) musi być dożylnie, aby uniknąć napromieniowania wskutek miejscowego wynaczynienia oraz artefaktów obrazowania.

Kontrola jakości

Roztwór należy ocenić wzrokowo przed użyciem. Tylko klarowne roztwory bez widocznych cząstek powinny być stosowane.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

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