

Neuraseq 300 MBq/ml инжекционен разтвор

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neuraceq 300 MBq/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 300 MBq флорбетабен (florbetaben) (^{18}F) към датата и часа на калибриране.

Активността за флакон варира от 300 MBq до 3000 MBq към датата и часа на калибриране.

Флуорът (^{18}F) се разпада до стабилен кислород (^{18}O) с полуживот от около 110 минути чрез позитронно излъчване с енергия 634 keV, последвано от аниhilационно излъчване на фотони с енергия 511 keV.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа до 1,2 g етанол и до 33 mg натрий за доза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.

Neuraceq е радиофармацевтик, показан за изобразяване с позитронно-емисионна томография (Positron Emission Tomography, PET) на плътността на β -амилоидните плаки в мозъка на възрастни пациенти с когнитивни нарушения, които са оценявани за болестта на Алцхаймер (БА) и други причини за когнитивно нарушение. Neuraceq трябва да се използва на базата на клинична оценка.

Отрицателният резултат от сканирането показва пръснати плаки или липса на плаки, което не съответства на диагноза БА. За ограниченията при интерпретацията на положителен резултат от сканирането вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

PET сканиране с флорбетабен (^{18}F) трябва да се иска само от лекари с опит в клиничното лечение на невродегенеративни заболявания.

Образите с Neuraceq трябва да се интерпретират само от лекари, обучени в разчитането на PET образи с флорбетабен (^{18}F). В случай на съмнение относно локализацията на сивото вещество и на границата между сивото и бялото вещество при PET сканиране се препоръчва извършване на компютърна томография (СТ) или магнитен резонанс (MR) на пациента за получаване на комбиниран PET-СТ или PET-MR образ (вж. точка 4.4).

Дозировка

Препоръчителната активност за възрастни е 300 MBq флорбетабен (^{18}F). Максималната доза не трябва да надвишава 360 MBq и не трябва да пада под 240 MBq по време на приложението. Обемът на Neugaseq за инжектиране може да бъде от 0,5 до 10 ml, за да се осигури целевата активност от 300 MBq по време на интравенозно приложение.

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата на базата на възрастта.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Изисква се внимателна преценка на активността, която ще се прилага, тъй като при тези пациенти е възможно повишена експозиция на радиация (вж. точка 4.4).

Не са провеждани задълбочени проучвания с лекарствения продукт по отношение на дозов диапазон и коригиране на дозата при обичайната популация и специални популации. Фармакокинетиката на флорбетабен (^{18}F) при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е установена.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Neugaseq в педиатричната популация.

Начин на приложение

Neugaseq е за интравенозно приложение и за многократна употреба.

Активността на флорбетабен (^{18}F) трябва да се измерва с активиметър (дозов калибратор) непосредствено преди инжектиране.

Neugaseq не трябва да се разрежда.

Дозата се прилага чрез бавна интравенозна болус инжекция (6 sec/ml), последвана от промивка с приблизително 10 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се гарантира доставянето на цялата доза. Ако обемът на инжектиране варира между 0,5 и 1 ml, трябва да се използват само спринцовки с подходящ размер (1 ml) и спринцовката трябва да се промие с разтвор на натриев хлорид (вж. точка 12).

Инжектирането на флорбетабен (^{18}F) трябва да бъде интравенозно, за да се избегне облъчване в резултат на локална екстравазация, както и артефакти на образа.

Получаване на образ

Трябва да се получи 20-минутен PET образ приблизително 90 минути след интравенозното инжектиране на флорбетабен (^{18}F).

Пациентите трябва да бъдат в легнало по гръб положение с глава, разположена така, че мозъкът, включително малкият мозък, да е центриран в зрителното поле на PET скенера. За да се намали движението на главата, може да се използва лента или други гъвкави ограничители за главата. Реконструкцията трябва да включва корекция на затихването с произтичащ трансаксиален размер на пикселите между 2,0 и 3,0 mm.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обосновка на индивидуалното съотношение полза/риск

За всеки пациент експозицията на радиационно облъчване трябва да бъде обосновано с очакваната полза. Прилаганата активност трябва, във всички случаи, да бъде толкова ниска, колкото е разумно постижимо, за да се получи необходимата диагностична информация.

Бъбречно увреждане и чернодробно увреждане

Изисква се внимателна преценка на съотношението полза/риск при тези пациенти, тъй като е възможно повишена експозиция на радиация. Флорбетабен (^{18}F) се екскретира главно чрез хепатобилиарната система и при пациенти с чернодробно увреждане съществува възможност за повишено радиационно облъчване (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

За информация за употреба в педиатричната популация вижте точки 4.2 или 5.1.

Интерпретиране на образите с Neuraceq

Образите с Neuraceq трябва да се интерпретират само от лекари, обучени в разчитането на PET образи с флорбетабен (^{18}F). Отрицателният резултат от сканирането показва пръснати кортикални β -амилоидни плаки или липса на плътност. Положителният резултат от сканирането показва зони на плътност с умерена до голяма честота. Наблюдавани са грешки в интерпретирането на образи при оценката на плътността на β -амилоидните плаки в мозъка, включително фалшивоотрицателни и фалшивоположителни резултати.

PET образите се разчитат в трансаксиална ориентация с помощта на сива скала. Лекарят трябва да съпостави интензитета на сигнала на кортикалното сиво вещество с максималния интензитет на сигнала на бялото вещество. Образите трябва да се разглеждат по систематичен начин (Фигура 1), като се започне на нивото на малкия мозък и се премине нагоре през латералния темпорален и фронталния лоб, след това в зоната на постериорния цингуларен кортекс и прекунеуса, и накрая париеталния лоб.

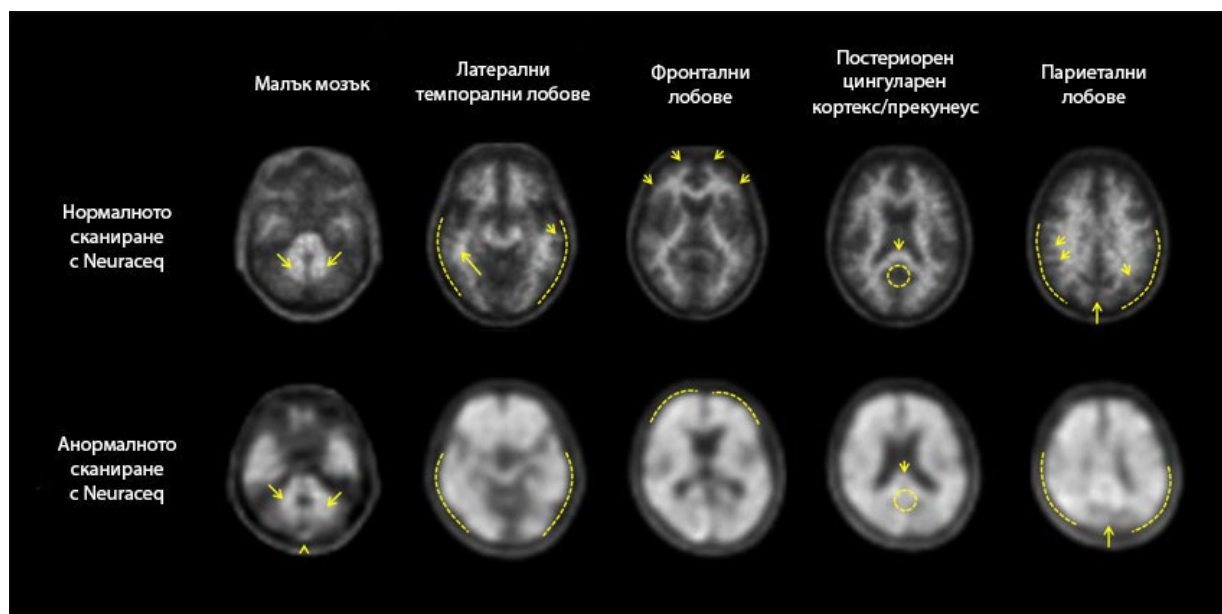
Интерпретацията на образите се прави като визуално се сравнява активността в кортикалното сиво вещество с активността в бяло вещество в непосредствена близост до кората. Всяка една от тези области на мозъка, латерална темпорална, фронтална, постериорна цингуларна, прекунеус и париетални лобове, трябва да бъде систематично визуално оценена и оценена по скалата за регионално кортикално поемане на маркера (regional cortical tracer uptake, RCTU) (Таблица 1).

Таблица 1: Определения за регионално кортикално поемане на маркера (RCTU)

RCTU скор	Състояние за оценка
1 (Липса на поемане на маркера)	Поемане на маркера (т.е. интензитетът на сигнала) в сивото вещество в областта е пониско, отколкото в бялото вещество.
2 (Умерено поемане на маркера)	По-малка зона(и) на поемане на маркера равна на или по-голяма от наличната в бялото вещество: простираща се извън ръба на бялото вещество, до външната граница на кората, която обхваща повечето срезове в съответната област.
3 (Изразено поемане на маркера)	Голяма слята зона на поемане на маркера, равна на или по-голяма от наличната в бялото вещество, простираща се извън ръба на бялото вещество до външната граница на кората и обхващаща цялата област, включително повечето срезове в съответната област.

Забележка: За оценка на поемането на маркера в кората на главния мозък, находката трябва да присъства в по-голямата част от срезове в съответната област.

Фигура 1: PET образи с Neugaseq, показващи примери за отрицателен резултат от PET сканиране с флорбетабен (¹⁸F) (горе) и положителен резултат от сканирането (долу).



Цялостното решение на визуалната оценка на PET сканирането е базирано на пациента и на двоичния резултат като „положителен“ или „отрицателен“. Пациентът се класифицира като „положителен“ или „отрицателен“ на базата на скората на натоваарване на мозъка с амилоидни плаки (brain amyloid plaque load, BAPL) (Таблица 2), който се получава от RCTU скоровете в четирите мозъчни области (Таблица 1).

Таблица 2: Определения на натоваарване на мозъка с амилоидни плаки (BAPL)

Оценка	BAPL скор		Правило за оценка
Отрицателен резултат от сканирането	1	Резултат от сканирането без отлагане на бета-амилоид	RCTU скор 1 във всяка от 4-те мозъчни области (латерални темпорални лобове, фронтални лобове, постериорен цингуларен кортекс/прекунеус, париеални лобове)
	2	Резултат от сканирането с умерено отлагане на бета-амилоид	RCTU скор 2 в някоя или във всичките 4 мозъчни области и без скор 3 в тези 4 мозъчни области
Положителен резултат от сканирането	3	Резултат от сканирането с изразено отлагане на бета-амилоид	RCTU скор 3 в поне една от 4-те мозъчните области

Използване на количествена информация като допълнение към визуалната оценка

Количествената информация, генерирана от софтуер с CE маркировка за количествено определяне на амилоид-бета на изображения от PET сканиране, може да се използва като допълнение към визуалната интерпретация (вж. точка 5.1). Потребителите на софтуера с CE маркировка трябва да бъдат обучени от производителя и да извършват количествено

определяне съгласно указанията на производителя, включително проверки на качеството на процеса на количествено определяне. Разчитащите изображения трябва визуално да го интерпретират и след това да сравнят резултата от количественото определяне с типичните диапазони за отрицателни и положителни резултати от сканирането. Ако стойностите от количественото определяне не съответстват на визуалната оценка, разчитащият трябва да прегледа следните аспекти:

1. Когато е приложимо, трябва да се прегледа позиционирането на областта на интерес (region of interest, ROI) върху областите със сиво вещество в мозъка, без да се включват значителни области с бяло вещество или ГМТ. Трябва да се има предвид потенциалното влияние на атрофията и уголемяването на вентрикулите върху количественото определяне.
2. Когато е приложимо, трябва да се прегледа позиционирането на областта(ите) на интерес (ROI) върху референтната област, за да се потвърди съответствието на областта. Трябва да се има предвид потенциалното влияние на възможни структурни аномалии върху количественото определяне.
3. Трябва да се прегледа основанийето за положителен или отрицателен резултат от визуалното определяне:
 - a. В случай на положителен резултат от визуалното разчитане за амилоидно отлагане и отрицателен резултат от количественото определяне, разчитащият трябва да прецени дали положителният резултат от визуалната интерпретация може да се основава на задържане на маркер в области, които не са оценени от софтуера за количествено определяне. Фокален ъптейк може също да даде отрицателен резултат от количественото определяне, когато софтуерът оценява голяма област. Тежка атрофия може също да доведе до намаляване на сигнала и отрицателни резултати от количественото определяне.
 - b. В случай на отрицателен резултат за амилоидно отлагане от първоначалното визуално разчитане и положителен резултат за амилоидно отлагане от количественото определяне, точното позициониране на ROI в референтните области и кората трябва да се провери, за да се определи дали в анализа е включено бяло вещество, което може да увеличи стойностите от количественото определяне.
4. Окончателната интерпретация на PET изображението трябва да се основава на визуалното разчитане, след като е проведен прегледът, обобщен в стъпки от 1 до 3.

Ограничения за употреба

Положителният резултат от сканирането не е достатъчен за поставяне на диагноза БА или друго когнитивно нарушение, тъй като отлагането на плаки в сивото вещество може да се наблюдава при безсимптомни възрастни и при някои невродегенеративни деменции (БА, деменция с телца на Lewy, деменция при болестта на Паркинсон).

За ограниченията за употреба при пациенти с леко когнитивно увреждане (MCI) вижте точка 5.1.

Ефикасността на флорбетабен (^{18}F) за прогнозиране на развитието на БА или за мониторинг на повлияването на лечението не е установена (вж. точка 5.1).

Някои резултати от сканиране може да са трудни за интерпретиране поради шум в образа, атрофия с изтъняване на кортикалната ивица или неясен образ, което може да доведе до грешки в интерпретацията. В случаите, в които съществува несигурност относно разположението на сивото вещество и на границата между сивото и бялото вещество на PET образа, и има направен по същото време СТ или MR образ, интерпретиращият трябва да разгледа комбинирания PET-СТ или PET-MR образ за изясняване на връзката между PET радиоактивността и анатомията на сивото вещество.

В някои случаи е идентифицирано повишено поглъщане в екстрацеребралните структури като лице, скалп и кости. Понякога може да се наблюдава остатъчна активност в средната част на сагиталния синус (вж. точка 5.2).

След процедурата

През първите 24 часа след инжектиране близкият контакт с деца и бременни жени трябва да бъде ограничен.

Специални предупреждения

Този лекарствен продукт съдържа 33 mg натрий на доза, еквивалентни на 1,6 % от препоръчителния максимален дневен прием на СЗО от 2 g натрий за възрастен.

Този лекарствен продукт съдържа 15 об. % етанол (алкохол), т.е. до 1,2 g на доза, еквивалентни на 30 ml бира или 12,5 ml вино на доза.

Вреден за хора, страдащи от алкохолизъм.

Да се има предвид при бременни или жени, които кърмят, деца и високорискови групи, като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

За предпазни мерки по отношение на околната среда вижте точка 6.6.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други фомы на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействия.

При тестове за радиолигандно свързване с използването на широк панел от животински и човешки рецептори, йонни канали и транспортери, не е установено значимо свързване.

In vitro проучвания с човешки чернодробни микросоми не са показали потенциал за инхибиране на цитохром P450 ензимната система.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Когато е планирано приложение на радиофармацевтични лекарствени продукти при жена с детероден потенциал, е важно да се установи дали жената е бременна или не. Всяка жена с пропуснатата менструация трябва да се счита за бременна до доказване на противното. Ако има съмнение за потенциална бременност (ако жената е пропуснала менструация, ако цикълът е нередовен и т.н.), на пациентката трябва да се предложат алтернативни техники, които не използват йонизиращо лъчение (ако има такива).

Бременност

Процедурите с радионуклеотиди, провеждани върху бременни, също включват радиационна доза за фетуса. Следователно по време на бременност трябва да се извършват само най-важните изследвания, когато очакваната полза надвишава значително риска за майката и фетуса.

Не са провеждани проучвания при бременни жени. Не са провеждани проучвания върху животни за изследване на ефектите на флорбетабен (^{18}F) върху репродукцията (вж. точка 5.3.)

Кърмене

Не е известно дали флорбетабен (^{18}F) се екскретира в кърмата при хора. Преди да се приложат радиофармацевтични лекарствени продукти на майка, която кърми, трябва да се обмисли възможността за отлагане на прилагането на радионуклида, докато майката спре да кърми, както и доколко е направен най-подходящият избор на радиофармацевтичен лекарствен продукт, като се има предвид отделянето на радиоактивен материал в кърмата. Ако се прецени, че приложението е необходимо, кърменето трябва да се прекъсне за 24 часа и изцедената кърма да се изхвърля.

Близкият контакт с кърмачета трябва да бъде ограничен през първите 24 часа след инжектирането.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Neuraseq не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Neuraseq се основава на данни от 1 295 приложения на Neuraseq на 1 077 пациенти и 12 пациенти, които са получили плацебо. Многократното приложение на едногодишни интервали показва, че няма разлика в профила на безопасност след първата, втората или третата доза.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са подредени по честота съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Чести	Нечести
Нарушения на нервната система		невралгия главоболие усещане за парене тремор
Съдови нарушения		хипотония зачервяване на лицето хематом
Стомашно-чревни нарушения		диария гадене
Хепатобилиарни нарушения		нарушена чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		токсичен кожен обрив обрив хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		болка в крайниците дискомфорт в крайниците

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	болка на мястото на инжектиране еритем на мястото на инжектиране/приложение	пирексия умора усещане за горещина болка на мястото на пункция на съда болка на мястото на катетъра хематом на мястото на инжектиране дразнене на мястото на инжектиране реакция на мястото на инжектиране дискомфорт на мястото на инжектиране затопяне на мястото на инжектиране
Изследвания		повишен креатинин в кръвта

Експозицията на йонизираща радиация е свързано с индуциране на рак и потенциал за развитие на наследствени дефекти. Тъй като ефективната доза е около 5,8 mSv, когато е приложена максималната препоръчителна активност от 300 MBq на флорбетабен (^{18}F), вероятността от поява на тези нежелани реакции се очаква да е малка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на предполагаеми нежелани лекарствени реакции след разрешение на лекарствения продукт е важно. Това позволява по-нататъшен мониторинг на съотношението полза/ риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване.

България

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Поради малкото количество флорбетабен (^{18}F) във всяка доза, не се очаква предозирането да доведе до фармакологични ефекти. В случаи на прилагане на свръхдоза радиоактивност, абсорбираната доза от пациента трябва да се намали, когато е възможно, чрез увеличаване на елиминирането на радионуклида от организма чрез често уриниране и дефекация. Може да е полезно да се определи ефективната приложена доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диагностичен радиофармацевтичен лекарствен продукт, централната нервна система, АТС код: V09AX06

Механизъм на действие

Флорбетабен (^{18}F) се свързва с β -амилоидните плаки в мозъка. *In vitro* флорбетабен (^{18}F) показва наномоларен афинитет на свързване към синтетични β -амилоидни фибрили и хомогенат на мозък на пациент с БА. В допълнение, свързването на флорбетабен (^{18}F) към β -

амилоидните плаки в области на мозъка на пациент с БА постмортем се демонстрира чрез автордиография, подкрепено от имунохистохимия или оцветяване по Bielschowsky.

При терминални пациенти не е оценена *in vivo* количествената корелация между поемането на флорбетабен (^{18}F) в кортикалното сиво вещество и бета-амилоидните натрупвания в аутопсионни проби. *In vivo* свързването на флорбетабен (^{18}F) към други амилоидни структури или други мозъчни структури или рецептори остава неизвестно.

Фармакодинамични ефекти

При ниските концентрации в Neuraseq, флорбетабен (^{18}F) няма установима фармакодинамична активност.

В проведените клинични проучвания поемането на флорбетабен (^{18}F) в 7 предварително определени зони на кората на главния мозък (фронтална, паритална, латерална и медиална темпорална, окципитална, каудална, постериорен цингуларен кортекс/прекунеус и антериорна цингуларна гънка) и кората на малкия мозък се измерва количествено с помощта на стандартизирани стойности на поемане (standardized uptake values, SUV). Кортикалните SUV съотношения (cortical SUV ratios, SUVR, в сравнение с кората на малкия мозък) са по-високи при пациенти с БА в сравнение с тези на здрави доброволци.

Клинична ефикасност

Основно проучване при 31 терминално болни пациенти има за цел да установи диагностичната надеждност на флорбетабен (^{18}F) за откриване на плътността на кортикални невритни плаки (липсващи или пръснати спрямо умерено или често срещани), както е установено от CERAD критериите. Резултатите от PET са сравнени с максималната плътност на невритните плаки, измерена на участъци от средната фронтална гънка, горните и средни темпорални гънки, париталния лоб, хипокампуса и други зони на мозъка при аутопсия на пациента. Когнитивният статус на пациентите не може да се определи надеждно. При всички 31 пациенти е извършено заслепено визуално разчитане на PET на ниво пациент от 3-ма лекари, което при повечето случаи дава чувствителност на разчитането 100% (95%CI: 80,5-100%) и специфичност 85,7% (95%CI: 67,4-100%). При *posthoc* анализ чувствителността и специфичността при повечето случаи на визуално разчитане на PET на ниво пациент спрямо хистопатология в по-голяма популация (74 пациенти) е 97,9% (95%CI: 93,8-100%) и 88,9% (95%CI: 77-100%).

Чувствителността и специфичността на флорбетабен (^{18}F) за оценка на бета-амилоидно отлагане е допълнително изследвана в допълнително проучване, в което различна комбинация от 5 електронно обучени специалисти заслепено интерпретират образи от 54-мата пациенти от основното проучване след аутопсия. Хистопатологичните критерии не съвпадат със CERAD критериите. Резултатите са по-ниски от резултатите, получени в хода на основното проучване: диапазон на чувствителност между 77,5 и 90% и диапазон на специфичност между 62,5 и 85,7%. При сравняване на резултатите от разчитането на PET образите със събраната хистопатологична оценка за всички пациенти (същите, както и при първоначалното основно проучване и *posthoc* анализа), чувствителността и специфичността при по-голямата част от разчетените образи е съответно 100% (95%CI: 89,4-100%) и 71,4% (95%CI: 52,1-90,8%).

В лонгитудинално проучване 45 пациенти, клинично диагностицирани с леко когнитивно нарушение (mild cognitive impairment, MCI), са подложени на изходно PET сканиране с флорбетабен (^{18}F) и са проследени за 24 месеца, за да се оцени връзката между изобразяването с флорбетабен (^{18}F) и промените в диагностичния статус. 29 (64,4%) от пациентите с MCI са положителни при PET сканирането с флорбетабен (^{18}F). В 24-месечното проследяване, 19 (42,2%) са преминали към клинично проявена БА. От 29-мата пациенти с MCI, които са имали положителен резултат при PET сканирането, 19 (65,5%) са клинично класифицирани като преминали към клинично проявена БА след 24 месеца в сравнение с 0 (0%) от 16-мата, които са имали отрицателен резултат от сканирането. Чувствителността на сканирането с флорбетабен (^{18}F) за показване на честотата на преминаване на MCI към БА при 19-те пациенти, при които е наблюдавано преминаване, е 100%, специфичността при 26-те пациенти, при които не е наблюдавано преминаване, е 61,5% (95%CI: 42,8-80,2%), а коефициентът на положителна

вероятност е 2,60 (1,60-4,23). Дизайнът на проучването не позволява оценка на риска от прогресия на МСІ в клинично проявена БА.

Допълнително използване на количествена информация за интерпретация на изображението

Надеждността на използването на количествена информация като допълнение към визуалния преглед е анализирана в ретроспективно клинично проучване, при което е оценена (i) диагностичната ефективност (т.е. чувствителност и специфичност) на количествената оценка на PET изображения с флорбетабен спрямо хистопатологичното потвърждение при откриването на бета-амилоидни невритни плаки в мозъка на терминални пациенти (n=81) и млади когнитивно нормални здрави контроли (n=10) и (ii) съответствието между по-голямата част от разчетените от петима независими заслепени разчитачи и количествената оценка на PET изображения с флорбетабен (n=386). Три софтуерни пакета с SE маркировка, при които се използва целият малък мозък като референтна област, са използвани за оценка на натоварването с бета-амилоид с помощта на стандартизирани съотношения на стойностите на ъптейк (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) или центилоиди (MIMneuro v.7.1.2). Всички изображения са контролирани за качество, за да се гарантира правилното позициониране на областите на интерес; случаите, които не са преминали качествено контрол, са изключени от анализа (средно 2,6% от случаите, анализирани със софтуер с SE маркировка). Средната чувствителност и специфичност при трите софтуерни пакета с SE маркировка за количествено определяне на амилоид са съответно $95,8 \pm 1,8\%$ и $98,1 \pm 1,4\%$. Границите на количествено определяне на амилоид са получени от проби с потвърден *post mortem* мозъчен амилоиден статус като стандарт за истинност (от основната кохорта за клинична аутопсия), като е използван анализ на кривата на работните характеристики на приемника (receiver operating characteristics, ROC). Във втори набор от данни получените граници са използвани за категоризиране на тестова кохорта и за сравняване на бинарната количествена оценка и визуалното разчитане. В набор от данни, проверени за качество, средното съответствие между визуалното разчитане и софтуерните пакети с SE маркировка е $91,2 \pm 1,7\%$ и $96,2 \pm 1,8\%$ в подгрупа, където група разчитачи изображенията са имали консенсус по отношение на визуалната оценка, т.е. всички разчитачи са оценили сканиранията по един и същи начин.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с флорбетабен (^{18}F) във всички подгрупи на педиатричната популация, тъй като заболяването или състоянието, за които е предназначен конкретният лекарствен продукт, се наблюдава само при популацията на възрастните, а конкретният лекарствен продукт не е от значима терапевтична полза в сравнение със съществуващите лечения за педиатрични пациенти (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

След интравенозна болус инжекция, радиоактивна концентрация от 2-3% инжектирана доза/l се постига в артериалната плазма 10 минути след инжектирането.

Флорбетабен (^{18}F) има висока степен на свързване с плазмените протеини (>98,5%).

Поемане от органите

Поемането на радиоактивността в мозъка е бързо, като достига около 6% от инжектираната радиоактивност 10 минути след инжектирането.

Здрави контроли показват сравнително ниско ниво на задържане на флорбетабен (^{18}F) в кортекса. Най-високото ниво на поемане е в моста и други области с бяло вещество. При пациенти с БА кортикалните зони и путамена показват значително по-голямо поемане в

сравнение с контролите. При пациенти с БА, както при контролите, има високо ниво на задържане в моста и други области с бяло вещество.

В някои случаи е идентифицирано и поглъщане в екстрацеребралните структури като лице, скалп и кости. Причината за това кумулиране не е известна, но може би се дължи на кумулиране на флорбетабен (^{18}F) или на някои от неговите радиоактивни метаболити, или на радиоактивността на кръвта. Понякога може да се наблюдава остатъчна активност в средната част на сагиталния синус, което вероятно се дължи на присъствието на маркера в кръвта.

Биофизичната основа на задържането на флорбетабен (^{18}F) в бялото вещество в мозъка на жив човек не може да се обясни напълно. Съществува хипотеза, че неспецифичното свързване на радиофармацевтичния лекарствен продукт със съдържащата липиди миелинова обвивка може да допринесе за задържането в бялото вещество.

Елиминиране

Флорбетабен (^{18}F) се елиминира от плазмата на пациенти с БА със среден елиминационен полуживот около 1 час. Радиоактивност в кръвта не може да се измери около 4 часа след инжектиране.

Въз основа на *in vitro* изследвания флорбетабен (^{18}F) се метаболизира предимно от CYP2J2 и CYP4F2.

12 часа след инжектирането до приблизително 30% от инжектираната радиоактивност се отделя с урината. Времеви точки извън този период не позволяват допълнително количествено определяне на активност в урината.

Полуживот

Fluorine (^{18}F) има период на полуразпад от 110 минути.

12 часа след инжектирането 98,93% от радиоактивното вещество се е разпаднало, 24 часа след инжектирането 99,99% от радиоактивното вещество се е разпаднало.

Бъбречно/чернодробно увреждане

Фармакокинетиката при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е определена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане и генотоксичност. Потенциалната токсичност при многократно интравенозно приложение на флорбетабен (^{18}F) за 28 дни е изследвана при плъхове и кучета, и е определено, че NOAEL (no observable adverse effect level – ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е поне 20 пъти максималната доза при хора.

Проучвания за хронична токсичност и за карциногенност не са провеждани, тъй като лекарственият продукт не е предназначен за редовно или продължително приложение.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аскорбинова киселина
Етанол, безводен
Макрогол 400
Натриев аскорбат (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

До 10 часа след края на синтеза.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Съхранението на радиофармацевтиците трябва да бъде в съответствие с националното законодателство за радиоактивни материали.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Доставя се в безцветен стъклен флакон от 15 ml с гумена запушалка и алуминиева тапа.

Всеки многодозов флакон съдържа 1 до 10 ml разтвор, което съответства на 300 до 3000 MBq към датата и часа на калибриране (ToC).

В резултат на различия в производствения процес, е възможно някои флакони да се доставят с пунктирани гумени запушалки.

Опаковка: един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общо предупреждение

Радиофармацевтичните лекарствени продукти трябва да се получават, използват или прилагат само от оторизирани лица в специализирани здравни заведения. Тяхното получаване, съхранение, употреба, пренасяне и изхвърляне са предмет на законовата уредба и/или на съответни разрешителни от компетентна официална организация.

Радиофармацевтичните лекарствени продукти трябва да се подготвят по начин, който отговаря както на радиационната безопасност, така и на фармацевтичните изисквания за качество. Трябва да се вземат необходимите асептични мерки.

Ако целостта на флакона е нарушена, той не трябва да се използва.

Процедурите за приложение трябва да се извършват по начин, който да намали риска от замърсяване на лекарствения продукт и облъчване на операторите. Адекватното екраниране е задължително.

Прилагането на радиофармацевтични лекарствени продукти създава рискове за други лица (включително бременни медицински специалисти) от външна радиация или замърсяване от разлив на урина, повърнати материи и т.н. По тази причина трябва да бъдат взети мерки за радиационна защита и безопасност в съответствие с националните разпоредби.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Life Radiopharma Berlin GmbH
Max-Planck-Straße 4
12489 Berlin
Германия
имейл: gra@life-mi.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU1/13/906/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 февруари 2014 г.
Дата на последно подновяване: 20 ноември 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2022

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Таблицата по-долу показва дозиметрията, изчислена посредством използване на софтуера OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment).

Изчислените абсорбирани радиационни дози от органите са изброени в Таблица 4, като се предоставят данни от здрави доброволци от бялата раса (n=17). Дозиметричните изчисления са адаптирани към възрастен модел (с телесно тегло 70 kg).

Таблица 4: Очаквани абсорбирани радиационни дози от интравенозно инжектиране на Neugaseq на индивиди от бялата раса

Орган	Абсорбирана доза за приложена активност [mGy/MBq]
Надбъбречни жлези	0,0130
Мозък	0,0125
Млечни жлези	0,0074
Жлъчен мехур	0,137
Стомашно-чревен тракт	
Долните отдели на дебелото черво	0,0351
Тънко черво	0,0314
Стомах	0,0116
Горните отдели на дебелото черво	0,0382
Сърце	0,0139
Бъбреци	0,0238
Черен дроб	0,0386
Бели дробове	0,0148
Мускули	0,00948
Яйчници	0,0156
Панкреас	0,0139
Червен костен мозък	0,0122
Остеогенни клетки	0,0148
Кожа	0,00689

Далак	0,0102
Тестиси	0,00913
Тимус	0,00892
Щитовидна жлеза	0,00842
Пикочен мехур	0,0695
Матка	0,0163
Останали органи	0,0110
Ефективна доза (mSv/MBq)	0,0193

Ефективната доза, получена в резултат на прилагане на максималната препоръчителна активност от 360 MBq доза за възрастен човек с тегло 70 kg, е около 7,0 mSv. Ако едновременно като част от PET процедурата се извърши СТ сканиране, експозицията на йонизиращо лъчение ще нарасне в размер, който зависи от настройките, използвани при получаване на СТ. За приложена активност от 360 MBq, типичната радиационна доза за прицелния орган (мозък) е 4,5 mGy.

За приложена активност от 360 MBq, типичните радиационни дози, доставени на критичните органи, жлъчния мехур, пикочния мехур, стената на горните отдели на дебелото черво, стената на долните отдели на дебелото черво, тънките черва и черния дроб, са съответно 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy и 13,9 mGy.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Начин на приготвяне

Преди употреба опаковката трябва да бъде проверена и да се измери активността посредством активиметър.

Изтеглянето трябва да се извършва в асептични условия. Флаконите не трябва да се отварят преди дезинфекциране на запушалката, разтворът трябва да се изтегли през запушалката с помощта на еднократна спринцовка, която е снабдена с подходяща екранираща защита, и стерилна игла за еднократна употреба или като се използва одобрена за употреба автоматизирана система за прилагане. Ако целостта на флакона е нарушена, лекарственият продукт не трябва да се използва.

Флорбетабен (^{18}F) не трябва да се разрежда.

Дозата се прилага чрез бавна интравенозна болус инжекция (6 sec/ml), последвана от промивка с приблизително 10 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се гарантира доставянето на цялата доза. Ако обемът на инжектиране варира между 0,5 и 1 ml, трябва да се използват само спринцовки с подходящ размер (1 ml) и спринцовката трябва да се промие с разтвор на натриев хлорид.

Инжектирането на флорбетабен (^{18}F) трябва да бъде интравенозно, за да се избегне облъчване в резултат на локална екстравазация, както и артефакти на образа.

Контрол на качеството

Разтворът трябва да се проверява визуално преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Life Radiopharma Berlin GmbH
Max-Planck-Str. 4
12489 Berlin
Германия