

Neuraceq 300 MBq/ml otopina za injekciju

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Neuraceq 300 MBq/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 300 MBq florbetabena (^{18}F) na dan i sat kalibriranja.

Aktivnost po bočici je u rasponu od 300 MBq do 3000 MBq na dan i sat kalibriranja.

Fluor (^{18}F) se raspada na stabilni kisik (^{18}O) čiji je poluvijek približno 110 minuta, emisijom pozitronskog zračenja energije 634 keV, nakon kojega slijedi fotonsko anihilacijsko zračenje energije 511 keV.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži do 1,2 g etanola i do 33 mg natrija po dozi (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek koristi se samo u dijagnostičke svrhe.

Neuraceq je radiofarmaceutik indiciran za mjerenje gustoće neuritičkih plakova građenih od β -amiloida pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) u mozgu odraslih bolesnika s kognitivnim oštećenjima, u svrhu dijagnosticiranja Alzheimerove bolesti (AB) i drugih uzroka kognitivnih oštećenja. Primjenu Neuraceqa je potrebno kombinirati s kliničkom procjenom.

Negativan nalaz upućuje na malen broj ili nepostojanje plakova, što nije svojstveno dijagnozi Alzheimerove bolesti. Za ograničenja kod tumačenja pozitivnog nalaza vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

PET pretragu s florbetabenom (^{18}F) treba preporučiti liječnik s iskustvom u kliničkom liječenju neurodegenerativnih poremećaja.

Slike dobivene uz primjenu Neuraceqa trebaju tumačiti samo osobe obučene za tumačenje slika dobivenih PET-om uz primjenu florbetabena (^{18}F). Ako se na slikama dobivenim PET-om ne može sa sigurnošću lokalizirati siva tvar te odrediti granica između sive i bijele tvari, preporučuje se slike dobivene PET-om fuzionirati s nedavno učinjenom slikom kompjuterizirane tomografije (CT) ili magnetske rezonancije (MR) kako bi se dobila kombinirana slika PET-CT ili PET-MR (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena aktivnost za odraslu osobu iznosi 300 MBq florbetabena (^{18}F). U vrijeme primjene maksimalna doza ne smije biti viša od 360 MBq i niža od 240 MBq. Volumen injekcije Neuraceqa

može biti od 0,5 do 10 ml kako bi se osigurala ciljna aktivnost od 300 MBq u vrijeme intravenske primjene.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavati dozu s obzirom na dob.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Potrebno je pažljivo razmotriti količinu aktivnosti pri primjeni budući da u ovih bolesnika postoji mogućnost povećane izloženosti zračenju (vidjeti dio 4.4).

Nisu provedena sveobuhvatna ispitivanja raspona i prilagodbe doze lijeka u normalnim ni u posebnim populacijama bolesnika. Farmakokinetika florbetabena (¹⁸F) u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre nije opisana.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Neuraceq u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Neuraceq je namijenjen za intravensku primjenu i za višedoznu primjenu.

Aktivnost florbetabena (¹⁸F) potrebno je izmjeriti mjeracem aktivnosti (kalibratorom doze) neposredno prije injekcije.

Neuraceq se ne smije razrjeđivati.

Doza se primjenjuje polaganom intravenskom bolus injekcijom (6 sekundi/ml), a nakon koje se daje oko 10 ml 0,9 % (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju čime se osigurava primjena cjelokupne doze lijeka. Ako injekcijski volumen iznosi između 0,5 i 1 ml, potrebno je koristiti samo štrcaljke odgovarajuće veličine (1 ml), a štrcaljku je potrebno isprati s otopinom natrijevog klorida (vidjeti dio 12).

Florbetaben (¹⁸F) se mora injicirati intravenski kako bi izbjegli ozračivanje zbog lokalne ekstravazacije i pojavu artefakata na slikama.

Dobivanje slike

20-minutno snimanje PET-om potrebno je započeti otprilike 90 minuta nakon intravenske injekcije florbetabena (¹⁸F).

Bolesnici moraju ležati na leđima, glave položene na način da se mozak, uključujući mali mozak, nalazi u središtu vidnog polja PET snimača. Pomicanje glave može se smanjiti ako se glava imobilizira trakom ili nekim drugim elastičnim pomagalom. Rekonstrukcija mora uključivati korekciju zbog atenuacije tako da konačna transaksijalna veličina piksela bude između 2,0 i 3,0 mm.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Obrazloženje koristi/rizika za pojedinca

Za svakog se bolesnika izlaganje zračenju mora opravdati vjerojatnom korišću. U svakom se slučaju mora primijeniti najniža moguća aktivnost dovoljna za dobivanje potrebnih dijagnostičkih podataka.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

U ovih bolesnika potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika budući da postoji mogućnost povećane izloženosti zračenju. Florbetaben (¹⁸F) se izlučuje prvenstveno putem hepatobilijarnog

sustava pa u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre postoji mogućnost povećane izloženosti zračenju (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Za podatke o primjeni u pedijatrijskoj populaciji vidjeti dijelove 4.2 ili 5.1.

Tumačenje slika pri primjeni Neuraceqa

Slike dobivene pri primjeni Neuraceqa trebaju tumačiti samo osobe obučene za tumačenje slika dobivenih PET-om uz primjenu florbetabena (^{18}F). Negativan nalaz upućuje na malu gustoću ili nepostojanje β -amiloidnih kortikalnih plakova. Pozitivan nalaz upućuje na umjerenu do veliku gustoću. Primijećene su pogreške u tumačenju slika kod procjene gustoće β -amiloidnih neuritičkih plakova u mozgu, uključujući lažno negativne i lažno pozitivne nalaze.

Slike dobivene PET-om potrebno je očitavati u transaksijalnoj ravnini, uporabom sive skale. Dijagnostičar treba usporediti intenzitet signala kortikalne sive tvari s maksimalnim intenzitetom signala bijele tvari. Slike je potrebno očitavati sistematski (slika 1), počevši od razine malog mozga, potom kroz lateralne temporalne i frontalne režnjeve, zatim na područje stražnjeg cingularnog korteksa i precuneusa, do parijetalnog režnja na kraju.

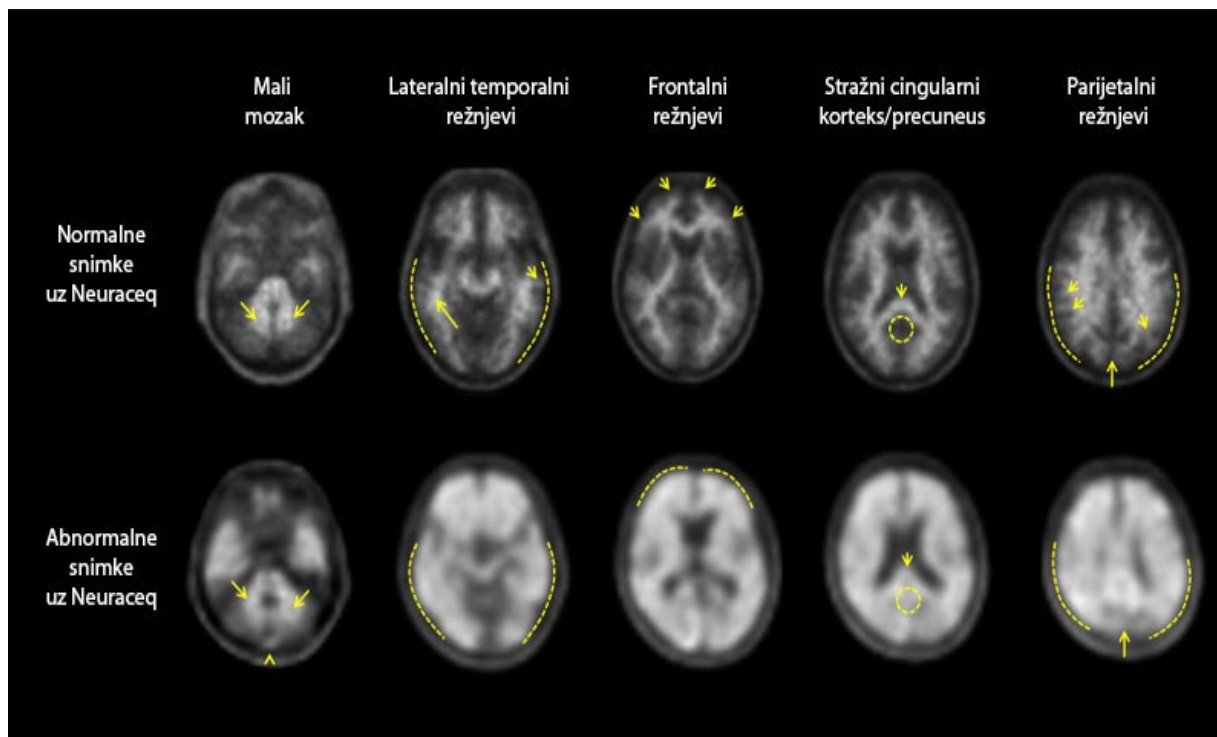
Tumačenje slika se radi vizualnom usporedbom aktivnosti u sivoj tvari korteksa s aktivnošću u susjednoj kortikalnoj bijeloj tvari. Svako od tih područja mozga, lateralno temporalno, frontalno, stražnji cingularni korteks, precuneus i parijetalni režnjevi treba biti sustavno vizualno procjenjeno i bodovano prema rezultatu unosa obilježivača u kortikalnu regiju (engl. *regional cortical tracer uptake*, RCTU), (Tablica 1).

Tablica 1: Definicije unosa obilježivača u kortikalnu regiju (RCTU)

Rezultat unosa obilježivača u kortikalnu regiju	Stanje za procjenu
1 (Nema unosa obilježivača)	Unos obilježivača (tj. intenzitet signala) u sivoj tvari u regiji je niži nego u bijeloj tvari.
2 (Umjereni unos obilježivača)	Manji prostor(i) unosa obilježivača jednak ili veći od onog prisutnog u bijeloj tvari: proteže se izvan ruba bijele tvari prema vanjskom rubu korteksa koji uključuje većinu slojeva unutar promatrane regije.
3 (Izraženi unos obilježivača)	Veliki konfluentni prostor unosa obilježivača jednak ili veći od onog prisutnog u bijeloj tvari proteže se izvan ruba bijele tvari prema vanjskom rubu korteksa i koji uključuje cijelu regiju uključujući i većinu slojeva unutar promatrane regije.

Napomena: Za ocjenu unosa obilježivača u korteks, nalaz treba biti prisutan u većini slojeva regije koja se ispituje.

Slika 1: Nalazi slika dobivenih PET-om uz Neuraceq koji pokazuju primjere negativnih PET slika uz florbetaben (¹⁸F) (gornji red) i pozitivnih slika (donji red)



Krajnja odluka o vizualnoj procjeni slike dobivene PET-om ovisi o ispitaniku, a temelji se na binarnom ishodu kao 'pozitivno' ili 'negativno'. Ispitanik je klasificiran kao "pozitivan" ili "negativan" na temelju rezultata opterećenja moždanog tkiva amiloidnim plakovima (engl. *brain amyloid plaque load*, BAPL) (tablica 2) koje je izvedeno iz rezultata unosa obilježivača u kortikalnu regiju u četiri područja mozga (tablica 1).

Tablica 2: Definicije opterećenja moždanog tkiva amiloidnim plakovima

Procjena	BAPL bodovi		Pravila za procjenu
Negativan nalaz	1	Slika bez beta-amiloidnih depozita	RCTU ocjena 1 u svakom od 4 područja mozga (lateralni temporalni reznjevi, frontalni reznjevi, stražnji cingularni korteks/precuneus, parijetalni reznjevi)
	2	Slika s beta-amiloidnim depozitom umjerene gustoće	RCTU ocjena 2 u bilo kojem ili u sva 4 područja mozga i bez ocjene 3 u ta 4 područjamoza
Pozitivan nalaz	3	Slika s beta-amiloidnim depozitom izrazite gustoće	RCTU ocjena 3 u najmanje jednom od 4 područja mozga

Uporaba kvantitativnih informacija kao dodatka vizualnoj procjeni

Kvantitativne informacije koje generira softver za postupak kvantitacije snimke s oznakom CE za kvantificiranje PET snimaka beta-amiloida mogu se primijeniti kao dodatak vizualnom tumačenju (vidjeti dio 5.1). Korisnici softvera s oznakom CE trebaju biti obučeni od strane proizvođača i izvršiti kvantifikaciju u skladu s uputama proizvođača, uključujući provjere kvalitete kvantitativnog procesa. Dijagnostičari trebaju vizualno protumačiti snimku, a zatim usporediti rezultat kvantitacije s tipičnim rasponima za negativne i pozitivne skenove. Ako kvantitacijske vrijednosti nisu u skladu s vizualnom procjenom, dijagnostičar bi trebao pregledati sljedeće aspekte:

1. Kada je to primjenjivo, potrebno je ispitati položaj područja interesa (engl. region of interest, ROI) na regijama sive tvari mozga bez uključivanja značajnih područja bijele tvari ili likvora. Treba razmotriti potencijalni učinak atrofije i povećanja ventrikula na kvantitaciju.
2. Kako bi se potvrdilo postavljanje područja, potrebno je pregledati položaj referentnih ROI-ja za područje. Treba razmotriti potencijalni učinak mogućih strukturalnih abnormalnosti na kvantitaciju.
3. Osnova za donošenje vizualne pozitivne ili negativne determinacije treba biti pregledana:
 - a. U slučaju pozitivnog početnog vizualnog očitavanja amiloida i negativne kvantitacije, dijagnostičar bi trebao razmotriti može li se pozitivna vizualna interpretacija temeljiti na retenciji obilježivača u regijama koje kvantitativni softver ne ocjenjuje. Žarišni unos može vratiti i negativnu kvantitaciju kada softver procijeni veliku regiju. Ozbiljna atrofija također može dovesti do smanjenja signala i negativnih kvantitativnih rezultata.
 - b. U slučaju negativnog početnog vizualnog očitavanja amiloida i kvantitacije pozitivne na amiloid, potrebno je provjeriti točnu poziciju ROI-ja u referentnim regijama te provjeriti korteks kako bi se utvrdilo je li bijela tvar uzorkovana, što može dovesti do povećane vrijednosti kvantitacije.
4. Završno tumačenje PET snimke treba se temeljiti na vizualnom očitavanju koje je provedeno pregledom sažetim u koracima od 1 do 3.

Ograničenja primjene

Positivan nalaz sam po sebi ne znači dijagnozu Alzheimerove bolesti ili nekog drugog kognitivnog poremećaja budući da stvaranje neuritičkih plakova u sivoj tvari može biti prisutno u asimptomatskih starijih osoba te kod nekih neurodegenerativnih demencija (AB, demencija s Lewyjevim tjelešcima, demencija kod Parkinsonove bolesti).

Za ograničenja primjene u bolesnika s blagim oštećenjem kognitivne funkcije (engl. *mild cognitive impairment*, MCI) vidjeti dio 5.1.

Nije ustanovljena djelotvornost florbetabena (¹⁸F) u predviđanju razvoja Alzheimerove bolesti niti u praćenju odgovora na liječenje (vidjeti dio 5.1).

Neke slike može biti teško tumačiti zbog artefakata na slikama, atrofije sa stanjenim korteksom ili zamućenja na slikama što može dovesti do pogrešaka u tumačenju. U slučajevima kada se na slici dobivenoj PET-om ne može sa sigurnošću lokalizirati siva tvar te odrediti granica između sive i bijele tvari, a dostupna je nedavno učinjena relevantna CT ili MR slika, dijagnostičar treba proučiti fuzionirane PET-CT ili PET-MR slike kako bi razjasnio odnos između radioaktivnosti na slici dobivenoj PET-om i anatomije sive tvari.

U nekim je slučajevima utvrđeno povećano nakupljanje u ekstracerebralnim strukturama kao što su lice, vlasište i kosti. Povremeno se može opaziti rezidualna aktivnost u sagitalnom sinusu (vidjeti dio 5.2).

Nakon postupka

Potrebno je ograničiti blizak kontakt s dojenčadi i trudnicama tijekom prvih 24 sata nakon injekcije.

Posebna upozorenja

Ovaj lijek sadrži do 33 mg natrija po dozi, što odgovara 1,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 15 vol % etanola (alkohola), tj. do 1,2 g po dozi, što odgovara 30 ml piva, 12,5 ml vina po dozi.

Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.

O tome treba voditi računa u trudnica ili dojilja, djece te visokorizičnih skupina ljudi poput bolesnika s bolešću jetre ili epilepsijom.

Za mjere opreza s obzirom na opasnosti po okoliš, vidjeti dio 6.6.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija *in vivo*.

Ispitivanja vezivanja radioliganda, koristeći širok spektar životinjskih i ljudskih receptora, ionskih kanala i transportera, nisu pokazala značajno vezivanje.

In vitro ispitivanja s mikrosomima ljudske jetre ne ukazuju na bilo kakav potencijal inhibicije citokrom P450 enzimskog sustava.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ako se radiofarmaceutik namjerava primijeniti u žene reproduktivne dobi, važno je utvrditi je li trudna. Za svaku ženu kojoj je izostala mjesečnica treba pretpostaviti da je trudna dok se ne utvrdi suprotno. Ako se sumnja na moguću trudnoću (ako je ženi izostala mjesečnica, ako su joj mjesečnice neredovite itd.), bolesnici treba ponuditi drugemetode u kojima se ne primjenjuje ionizirajuće zračenje (ako je takva metoda dostupna).

Trudnoća

Radionuklidne pretrage u trudnica podrazumijevaju dozu zračenja i za plod. Stoga tijekom trudnoće treba provoditi samo neophodne pretrage, kada je vjerojatna korist mnogo veća od rizika za majku i plod.

Nisu provedena ispitivanja u trudnica. Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ispitali učinci florbetabena (^{18}F) na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se florbetaben (^{18}F) u majčino mlijeko. Prije primjene radiofarmaceutika u dojilja potrebno je razmotriti mogućnost odgode primjene radionuklida do prestanka dojenja te odrediti koji je radiofarmaceutik najprikladniji s obzirom na izlučivanje aktivnosti u majčino mlijeko. Ako se primjena smatra neophodnom, dojenje se mora prekinuti na 24 sata, a izdojeno mlijeko se mora baciti.

Potrebno je ograničiti blizak kontakt s dojenčadi tijekom prvih 24 sata nakon injekcije.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neuraceq ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Općeniti sigurnosni profil temelji se na podacima dobivenim iz 1295 primjena Neuraceqa u 1077 ispitanika i 12 ispitanika koji su primili nosač. Ponovljeno davanje doza u godišnjim intervalima nije pokazalo nikakve razlike u sigurnosnom profilu nakon primjene prve, druge ili treće doze.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su rangirane prema naslovu učestalosti primjenom sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 3: Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često
Poremećaji živčanog sustava		Neuralgija Glavobolja Osjećaj pečenja Tremor
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija Crvenilo uz osjećaj vrućine Hematom
Poremećaji probavnog sustava		Proljev Mučnina
Poremećaji jetre i žuči		Abnormalna funkcija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka Osip Hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bolovi u ekstremitetima Nelagoda u udovima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol na mjestu injiciranja Eritem na mjestu injiciranja/primjene	Vrućica Zamor Osjećaj vrućine Bol na mjestu uboda žile Bol na mjestu katetera Hematom na mjestu injiciranja Iritacija na mjestu primjene injekcije Reakcija na mjestu uboda Nelagoda na mjestu injiciranja Toplina na mjestu injiciranja
Pretrage		Povišena razina kreatinina u krvi

Izlaganje ionizirajućem zračenju povezano je s nastankom raka i mogućim razvojem nasljednih oštećenja. Budući da kod primjene maksimalne preporučene aktivnosti fluorbetabena (^{18}F) od 300 MBq efektivna doza zračenja iznosi 5,8 mSv, pojava navedenih nuspojava smatra se malo vjerojatnom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava.

Hrvatska

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Zbog male količine florbetabena (^{18}F) u svakoj dozi ne očekuje se da bi predoziranje moglo imati farmakološke učinke. U slučaju primjene prevelike doze zračenja, dozu koju je bolesnik apsorbirao potrebno je, kad je to moguće, smanjiti ubrzanjem eliminacije radionuklida iz tijela čestim mokrenjem i defekacijom. Moglo bi biti korisno procijeniti kolika je efektivna doza primijenjena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: dijagnostički radiofarmaceutici, središnji živčani sustav. ATK oznaka: V09AX06

Mehanizam djelovanja

Florbetaben (^{18}F) se veže za β -amiloidne neuritičke plakove u mozgu. *In vitro*, florbetaben (^{18}F) pokazuje afinitet vezivanja u nanomolarnoj razini za sintetska β -amiloidna vlakna i za AB homogenat u mozgu. Osim toga, vezivanje florbetabena (^{18}F) za β -amiloidne plakove na slojevima mozgovog obduciranih osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti je pokazano autoradiografski i potvrđeno imunohistokemijom ili bojanjem prema Bielschowskom.

In vivo nije u bolesnika u terminalnoj fazi bolesti procijenjena kvantitativna korelacija između nakupljanja florbetabena (^{18}F) u kortikalnoj sivoj tvari i depozita β -amiloida u uzorcima dobivenih obdukcijom. Vezivanje florbetabena (^{18}F) za druge amiloidne strukture te druge moždane strukture ili receptore u mozgu *in vivo* i dalje je nepoznato.

Farmakodinamički učinci

Pri niskim kemijskim koncentracijama koje su prisutne u Neuracequ, florbetaben (^{18}F) nema zamjetnu farmakodinamičku aktivnost.

U završenim kliničkim ispitivanjima nakupljanje florbetabena (^{18}F) u 7 prethodno definiranih kortikalnih područja mozga (frontalno, parijetalno, lateralno i medijalno temporalno, okcipitalno, kaudatus, stražnji cingularni korteks/precuneus i prednji cingularni girus) i korteksu malog mozga izmjereno je kvantitativno primjenom standardiziranih vrijednosti nakupljanja (engl. *standardized uptake values*, SUV). Omjeri SUV-a za korteks (SUV_r-i u odnosu na korteks malog mozga) viši su u bolesnika s Alzheimerovom bolešću nego u zdravih dobrovoljaca.

Klinička djelotvornost

Cilj ključnog ispitivanja u kojem je sudjelovao 31 bolesnik koji se bliži kraju života bio je utvrditi dijagnostičku uspješnost florbetabena (^{18}F) u otkrivanju gustoće kortikalnih neuritičkih plakova (nema ili su rijetki naspram umjereni ili česti) kako je utvrđeno prema CERAD kriterijima. Rezultati PET-a uspoređeni su s maksimalnom gustoćom neuritičkih plakova izmjerenom na slojevima srednjeg frontalnog girusa, gornjeg i srednjih temporalnih girusa, donjem parijetalnom režnju, hipokampusu i drugim područjima mozga, tijekom obdukcije bolesnika. Kognitivni status ispitanika nije se mogao pouzdano izmjeriti. U svih je 31 ispitanika slijepo očitavanje slika dobivenih PET-om koje su provela 3 dijagnostičara većinom pokazalo osjetljivost tumačenja od 100% (95% CI: 80,5-100%) i specifičnost 85,7% (95% CI: 67,4-100%). U post-hoc analizi osjetljivosti i specifičnosti većine tumačenja nalaza PET-a naspram histopatologije u većoj populaciji (74 bolesnika) iznosila je 97,9% (95% CI: 93,8-100%) i 88,9% (95% CI: 77-100%).

Osjetljivost i specifičnost florbetabena (^{18}F) u otkrivanju beta-amiloidnih depozita dodatno je proučavana u jednom ispitivanju u kojem je druga skupina od 5 elektronički podučeni dijagnostičara na slijepo tumačila slike 54 ispitanika koji su u ključnom ispitivanju bili praćeni do obdukcije. Histopatološki kriteriji nisu se poklapali s CERAD kriterijima. Njihovi rezultati bili su lošiji od

rezultata dobivenih u ključnom ispitivanju: osjetljivost se kretala između 77,5 do 90%, a specifičnost između 62,5 do 85,7%. Fleissove kappa vrijednosti kretale su se u rasponu od 0,68 do 0,87. Uspoređujući rezultate tumačenja nalaza PET-a s histopatološkom procjenom učinjenom kod svih ispitanika (isto kao u izvornom ključnom ispitivanju i post-hoc analizi istog), osjetljivosti i specifičnosti su većinom iznosile 100% (95% CI: 89,4-100%) i 71,4% (95% CI: 52,1-90,8%).

U longitudinalnom je ispitivanju 45 ispitanika s kliničkom dijagnozom blagog oštećenja kognitivne funkcije (MCI) na početku podvrgnuto PET-i uz primjenu florbetabena (^{18}F) te su 24 mjeseca praćeni kako bi se ocijenila povezanost između oslikavanja uz primjenu florbetabena (^{18}F) i promjena dijagnostičkog statusa. Dvadeset devet (64,4%) bolesnika s MCI su bila pozitivna u PET oslikavanju uz primjenu florbetabena (^{18}F). U 19 (42,2%) bolesnika je nakon 24 mjeseci praćenja klinički dijagnosticirana Alzheimerova bolest. Od 29 bolesnika s blagim oštećenjem kognitivne funkcije u kojih je nalaz PET oslikavanja bio pozitivan, 24 mjeseca kasnije je klinički dijagnosticirana Alzheimerova bolest u njih 19 (65,5%), u usporedbi s 0 (0%) takve dijagnoze od 16 bolesnika s negativnim nalazom PET oslikavanja. Osjetljivost oslikavanja uz florbetaben (^{18}F) pri utvrđivanju stope konverzije iz blagog oštećenja kognitivne funkcije u Alzheimerovu bolest u 19 bolesnika iznosila je 100%, dok je specifičnost u 26 bolesnika u kojih nije došlo do konverzije iznosila 61,5% (95% CI: 42,8-80,2%), pri čemu je omjer pozitivne vjerojatnosti bio 2,60 (1,60-4,23). Ustroj navedenog ispitivanja ne omogućuje procjenu rizika progresije blagog oštećenja kognitivne funkcije u simptomatsku Alzheimerovu bolest.

Dodatna uporaba kvantitativnih informacija za tumačenje snimke

Pouzdanost korištenja kvantitativnih informacija kao dodatka vizualnom pregledu analizirana je u retrospektivnoj kliničkoj studiji, koja je procijenila (i) dijagnostičku izvedbu (tj. osjetljivost i specifičnost) kvantitativne procjene florbetabena PET skeniranjem u odnosu na histopatološku potvrdu u otkrivanju beta-amiloidnih neuritičkih plakova u mozgu bolesnika na kraju života (n=81) i mladih kognitivno normalnih zdravih osoba iz kontrolne skupine (n=10) i (ii) podudarnost između vizualnog većinskog očitavanja pet nezavisnih zaslijepljenih dijagnostičara i kvantitativne procjene florbetabena PET skeniranjem (n=386). Za procjenu opterećenja amiloidom-beta sa standardiziranim omjerom vrijednosti unosa (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) ili centiloida (MIMneuro v.7.1.2) korištena su tri softverska paketa s oznakom CE koji koriste cijeli mali mozak kao referentnu regiju. Sve su snimke kontrolirane na kvalitetu kako bi se osiguralo točno pozicioniranje područja interesa; slučajevi koji nisu prošli kontrolu kvalitete isključeni su iz analize (u prosjeku 2,6 % analiziranih slučajeva s pomoću softvera s oznakom CE). Srednja vrijednost osjetljivosti i specifičnosti u tri softverska paketa za amiloidnu kvantitaciju s oznakom CE iznosila je $95,8 \pm 1,8$ %, odnosno $98,1 \pm 1,4$ %. Pragovi za kvantitaciju amiloida dobiveni su iz uzoraka s post mortem potvrdom statusa amiloida u mozgu kao standardom istine (od pivotalne kliničke kohorte za autopsiju) korištenjem analize krivulje operativne značajke prijavnika (engl. receiver operating characteristics, ROC). U drugom skupu podataka, izvedeni pragovi korišteni su za kategorizaciju ispitivane skupine i za usporedbu binarne kvantitativne procjene i vizualnog očitavanja. U skupu podataka provjerene kvalitete, prosječna podudarnost između vizualnih očitavanja i softverskih paketa s oznakom CE iznosila je $91,2 \pm 1,7$ % i $96,2 \pm 1,8$ % u podskupu gdje je skupina dijagnostičara imala konsenzus u vizualnoj procjeni, tj. svi dijagnostičari procijenili su snimke na isti način.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka florbetabena (^{18}F) u svim podskupinama pedijatrijske populacije jer se lijek ne namjerava primjenjivati u pedijatrijskoj populaciji budući se bolest ili stanje za koje je ovaj lijek namijenjen javlja samo kod odraslih osoba, a specifičan lijek ne predstavlja značajnu prednost nad postojećim liječenjem za pedijatrijske bolesnike (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Deset minuta nakon intravenske bolus injekcije postiže se koncentracija radioaktivnosti od 2-3% injicirane doze/l u arterijskoj plazmi.

Florbetaben (^{18}F) se vezuje na bjelančevine plazme s visokim afinitetom (>98,5%).

Nakupljanje u organima

Nakupljanje radioaktivnosti u mozgu događa se brzo, dosežući 6% injicirane radioaktivnosti u 10 minuta nakon injekcije.

Podaci u zdravih kontrolnih ispitanika pokazuju relativno nisku razinu nakupljanja florbetabena (^{18}F) u korteksu. Najveće nakupljanje primijećeno je u ponsu i bijeloj tvari. U ispitanika s Alzheimerovom bolešću primijećeno je značajno veće nakupljanje u kortikalnim regijama i striatumu u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. U ispitanika s Alzheimerovom bolešću, kao i u kontrolnih ispitanika, razina retencije u ponsu i drugim regijama bijele tvari je visoka.

U nekim je slučajevima također utvrđeno nakupljanje u ekstracerebralnim strukturama kao što su lice, vlasište i kosti. Razlozi zbog kojih dolazi do tog nakupljanja nisu poznati, no moguće je da je to posljedica akumulacije florbetabena (^{18}F), nekog od njegovih radioaktivnih metabolita ili radioaktivnosti u krvi.

Rezidualna aktivnost u sagitalnom sinusu može se ponekad opaziti najvjerojatnije zbog prisustva obilježivača u krvi.

Biofizikalna osnova retencije florbetabena (^{18}F) u bijeloj tvari u živom ljudskom mozgu se ne može u potpunosti objasniti. Pretpostavlja se da nespecifično vezanje radiofarmaceutika na mijelinske ovojnice koje sadržavaju lipide može pridonijeti retenciji u bijeloj tvari.

Eliminacija

Florbetaben (^{18}F) se eliminira iz plazme bolesnika s Alzheimerovom bolešću sa srednjom vrijednošću biološkog poluvijeka od oko 1 sat. Radioaktivnost u krvi je nemjerljiva otprilike 4 sata nakon injekcije. Na temelju *in vitro* ispitivanja, florbetaben (^{18}F) se metabolizira pretežno putem CYP2J2 i CYP4F2. Dvanaest sati nakon injekcije, do približno 30% ubrizgane radioaktivnosti se izlučuje mokraćom. Vremenske točke izvan tog vremenskog okvira nisu omogućile daljnje određivanje količine aktivnosti u mokraći.

Poluvijek

Fluor (^{18}F) ima fizički poluvijek od 110 minuta.

Dvanaest sati nakon injekcije 98,93% aktivnosti se raspada, a 24 sati nakon injekcije 99,99% aktivnosti je raspadnuto.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije opisana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije te toksičnosti i genotoksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza. Potencijalna toksičnost ponovljenih intravenskih injekcija florbetabena (^{18}F) primijenjenih tijekom 28 dana ispitana je na štakorima i psima, pri čemu je utvrđeno da je razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl., No-observed-adverse-effect level, NOAEL) najmanje 20 puta veća od najveće doze u ljudi.

Dugotrajna ispitivanja i ispitivanja karcinogenosti nisu provedena, jer ovaj lijek nije namijenjen za redovitu ili kontinuiranu primjenu.

Ispitivanja o reproduktivnoj toksičnosti nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

askorbatna kiselina
etanol, bezvodni
makrogol 400
natrijev askorbat (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Do 10 sati od završetka sinteze.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Radiofarmaceutike je potrebno čuvati u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od bezbojnog stakla tipa I, od 15 ml, zatvorena klorbutilnim čepom i aluminijskim prstenom.

Jedna višedozna bočica sadrži 1 do 10 ml otopine, što odgovara 300 do 3000 MBq na dan i sat kalibriranja (ToC).

Zbog razlika u proizvodnom postupku, neke bočice mogu biti isporučene s probušenim gumenim čepom.

Veličina pakiranja: jedna bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće upozorenje

Radiofarmaceutike smiju preuzeti, upotrijebiti i primijeniti samo ovlaštene osobe u za to namijenjenim kliničkim uvjetima. Njihovo preuzimanje, čuvanje, primjena, prijenos i zbrinjavanje podložni su propisima i/ili odgovarajućim dozvolama koje izdaje nadležna službena organizacija.

Radiofarmaceutici se moraju pripremiti na način koji zadovoljava i zahtjeve sigurnosti kod zračenja i zahtjeve farmaceutske kvalitete. Treba poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere opreza.

Ako je bočica oštećena, lijek se ne smije upotrijebiti.

Postupci primjene moraju se provesti tako da se rizik od kontaminacije lijeka i ozračivanja osoblja svede na najmanju moguću mjeru. Obavezna je uporaba odgovarajuće zaštitne opreme.

Primjena radiofarmaceutika rizična je za druge osobe (uključujući trudne zdravstvene radnice) jer može doći do vanjskog zračenja ili kontaminacije uslijed prolijevanja mokraćne, povraćanja itd., zbog toga se moraju poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Life Radiopharma Berlin GmbH
Max-Planck-Straße 4
12489 Berlin
Njemačka
e-mail: gra@life-mi.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/906/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. veljače 2014
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. studenog 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09/2022

11. DOZIMETRIJA

Tablica u nastavku prikazuje dozimetriju izračunatu pomoću OLINDA (engl. Organ Level Internal Dose Assessment) softvera.

Procijenjene apsorbirane doze zračenja u organima su navedene u Tablici 4, dobivene od zdravih dobrovoljaca bijele rase (n=17). Dozimetrijski izračuni su prilagođeni za model odrasle osobe (s tjelesnom težinom od 70 kg).

Tablica 4: Procijenjene apsorbirane doze zračenja od intravenske injekcije Neuraceqa ispitanicima bijele rase

Organ	Apsorbirana doza po primijenjenoj aktivnosti [mGy/MBq]
Nadbubrežna žlijezda	0,0130
Mozak	0,0125
Dojke	0,0074
Žučni mjehur	0,137
Probavni sustav	
Donji dio debelog crijeva	0,0351
Tanko crijevo	0,0314
Želudac	0,0116
Gornji dio debelog crijeva	0,0382
Srce	0,0139
Bubrezi	0,0238
Jetra	0,0386
Pluća	0,0148
Mišići	0,00948
Jajnici	0,0156
Gušterača	0,0139
Crvena koštana srž	0,0122

Osteogene stanice	0,0148
Koža	0,00689
Slezena	0,0102
Testisi	0,00913
Timus	0,00892
Štitnjača	0,00842
Mokraćni mjehur	0,0695
Maternica	0,0163
Ostali organi	0,0110
Efektivna doza (mSv/MBq)	0,0193

Efektivna doza nakon primjene maksimalne preporučene doze aktivnosti od 360 MBq u odrasle osobe težine 70 kg iznosi približno 7,0 mSv. Ako se istovremeno provodi CT oslikavanje kao dio PET pretrage, izloženost ionizirajućem zračenju povećat će se u mjeri koja ovisi o postavkama primijenjenima za CT oslikavanje. Kod primjene aktivnosti od 360 MBq uobičajena doza zračenja za ciljani organ (mozak) iznosi 4,5 mGy.

Kod primjene aktivnosti od 360 MBq uobičajene doze zračenja u kritičnim organima su sljedeće: 49,3 mGy za žučni mjehur, 25,0 mGy za mokraćni mjehur, 13,8 za stijenku gornjeg dijela debelog crijeva, 12,6 mGy za stijenku donjeg dijela debelog crijeva, 11,3 mGy za tanko crijevo i 13,9 mGy za jetru.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Način pripreme

Prije uporabe mora se pregledati pakiranje i izmjeriti aktivnost uređajem za mjerenje aktivnosti.

Lijek se iz bočice mora izvlačiti u aseptičkim uvjetima. Prije otvaranja bočice čep se mora dezinficirati, a zatim se otopina iz bočice izvlači kroz čep uz pomoć jednodozne štrcaljke opremljene odgovarajućim zaštitnim pokrovom i sterilne igle za jednokratnu uporabu ili uz pomoć odobrenog automatiziranog sustava za primjenu. Ako je bočica oštećena, lijek se ne smije upotrijebiti.

Florbetaben (^{18}F) se ne smije razrjeđivati.

Doza se primjenjuje polaganom intravenskom bolus injekcijom (6 sekundi/ml), nakon čega se daje oko 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijeva klorida za injekciju kojom se osigurava primjena cjelokupne doze lijeka. Ako injekcijski volumen iznosi između 0,5 i 1 ml, treba koristiti samo štrcaljke odgovarajuće veličine (1 ml), a štrcaljku je potrebno isprati s otopinom natrijevog klorida.

Florbetaben (^{18}F) se mora injicirati intravenski kako bi se izbjeglo ozračivanje zbog lokalne ekstravazacije te pojava artefakata na snimkama.

Kontrola kvalitete

Otopinu je prije uporabe potrebno vizualno pregledati. Smije se upotrijebiti samo bistra otopina u kojoj nema vidljivih čestica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**Life Radiopharma Berlin GmbH
Max-Planck-Str. 4
12489 Berlin
Njemačka**