

Neuraceq 300 MBq/ml oldatos injekció

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neuraceq 300 MBq/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldatos injekció milliliterenként 300 MBq (¹⁸F)-florbetabént tartalmaz a kalibrálás napján és időpontjában.

Az injekciós üvegenkénti aktivitás a kalibrálás napján és időpontjában 300 és 3000 MBq közötti tartományban van.

A ¹⁸F-fluor körülbelül 110 perces felezési idővel bomlik stabil ¹⁸Oml-oxigénre 634 keV-os pozitronsugárzás kibocsátásával, amelyet 511 keV-os annihilációs fotonsugárzás követ.

Ismert hatású segédanyag(ok)

A gyógyszer legfeljebb 1,2 g etanolt és legfeljebb 33 mg nátriumot tartalmaz adagonként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Ez a gyógyszer kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható.

A Neuraceq pozitronemissziós tomográfias (PET) képalkotó vizsgálathoz javallott radioaktív gyógyszer, amelynek segítségével a β-amyloid neuriticus plakkok sűrűsége mutatható ki az agyban, kognitív károsodásban szenvedő felnőtt betegeknél, Alzheimer-kór, illetve a kognitív károsodás egyéb lehetséges okainak kivizsgálása során. A Neuraceq klinikai kivizsgálással kapcsolatosan alkalmazható.

Negatív lelet ritkán elhelyezkedő plakkokra vagy a plakkok hiányára utal, amely alapján kizárható az Alzheimer-kór diagnózisa. A pozitív lelet értékelésének korlátait lásd a 4.4 és az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A (¹⁸F)-florbetabénnel végzett PET-vizsgálatot a neurodegeneratív betegségek klinikai kezelésében jártas klinikus rendelheti el.

A Neuraceq alkalmazásával készült felvételeket csak a (¹⁸F)-florbetabénnel készült PET-képek értékelésében jártos szakember leletezheti. Amennyiben bizonytalanság merül fel a szürkeállomány és a szürkeállomány-fehérállomány határának meghatározásában a PET-felvételen, akkor javasolt a felvétel egyesítése a beteg friss CT- vagy MR-felvételével (PET-CT vagy PET-MR) (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Felnőtt beteg esetén a javasolt aktivitás 300 MBq (¹⁸F)-florbetabén. A maximális adag nem haladhatja meg a 360 MBq-t, és az aktivitás ne legyen 240 MBq-nél alacsonyabb az alkalmazás időpontjában. A beadandó Neuraceq térfogata 0,5-10 ml lehet annak érdekében, hogy az intravénás alkalmazáskor biztosítva legyen a

300 MBq célaktivitás.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az életkor alapján nincs szükség dózismódosításra.

Vese- vagy májkárosodás

A beadandó aktivitást gondosan meg kell határozni, mivel ilyen betegeknél fokozott sugárexpozíció fordulhat elő (lásd 4.4 pont).

A készítménnyel nem végeztek kiterjedt dózistartomány-meghatározó és dózismódosító vizsgálatokat normál és különleges betegcsoportoknál. A (¹⁸F)-florbetabén farmakokinetikáját vese-, illetve májkárosodásban szenvedő betegek körében nem jellemezték.

Gyermekek és serdülők

A Neuraceq-nek a gyermekgyógyászati populációban nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A Neuraceq intravénás alkalmazásra szolgál, valamint többadagos használatra.

A (¹⁸F)-florbetabén aktivitását aktivitásmérővel (dóziskalibrálóval) közvetlenül az injekció beadása előtt kell megmérni.

A Neuraceq-et nem szabad hígítani.

Az adagot (6 mp/ml) lassú intravénás bólus injekcióban kell beadni, majd körülbelül 10 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell átöblíteni a szerelékét, biztosítva a teljes adag beadását. Ha a beadandó mennyiség 0,5 és 1 ml között van, akkor az ehhez szükséges megfelelő méretű (1 ml-es) fecskendőt kell használni, és előtte nátrium-klorid-oldattal kell kiöblíteni (lásd 12. pont).

A (¹⁸F)-florbetabén-injekciót mindenképpen intravénásan kell beadni az extravasatio okozta helyi sugárterhelés, valamint a képalkotási műtermékek elkerülése érdekében.

Felvétel készítése

A (¹⁸F)-florbetabén intravénás injekciója után körülbelül 90 perccel kell megkezdeni a 20 perces PET-felvétel készítését.

A betegnek hanyatt kell feküdnie úgy, hogy az agy, valamint a cerebellum a PET-kamera látóterének középpontjában legyen. A fej mozgásának csökkentésére gumiszalag vagy más rugalmas támasztóeszköz használható. A képalkotás során 2,0 és 3,0 mm közötti transzaxiális pixelméretet eredményező elnyeléskorrekciót kell alkalmazni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az előny/kockázat egyéni igazolása

Ionizáló sugárzást a betegnél csak akkor szabad alkalmazni, ha az egyénileg indokolt a valószínű előny alapján. A beadandó aktivitást minden esetben úgy kell meghatározni, hogy az – szem előtt tartva a diagnosztikus információ eléréséhez szükséges dózist – az ésszerűség határain belül a lehető legalacsonyabb legyen.

Vese- és májkárosodás

Az előny/kockázat arányt körültekintően kell meghatározni, mivel ilyen betegeknél fokozott sugárexpozíció

fordulhat elő. A (¹⁸F)-florbetabén főként a hepatobiliaris rendszeren keresztül választódik ki, és a májkárosodásban szenvedő betegek esetén fokozott sugárexpozíció fordulhat elő (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A gyermekpopulációban történő alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 és 5.1 pontban.

A Neuraceq alkalmazásával készített felvételek leletezése

A Neuraceq alkalmazásával készült felvételeket csak a (¹⁸F)-florbetabénnel készült PET-képek értékelésében járatos szakember leletezheti. Negatív felvétel elszórta elhelyezkedő kérgi β-amyloid-plakkokra vagy azok hiányára utal. Pozitív felvétel mérsékelt-nagy plakksűrűsége utal. Az agyban található β-amyloid neuriticus plakkok sűrűségének becslése vonatkozásában beszámoltak felvételértékelési hibákról, köztük álnegatív és álpozitív eredményekről is.

A PET-felvételeket transzaxiális orientációban, szürkeskála segítségével olvassák le. A leletező személynek össze kell hasonlítania a kérgi szürkeállomány jelintenzitását a fehérállomány maximális jelintenzitásával. A felvételeket szisztematikusan kell áttekinteni (1. ábra) a cerebellum szintjétől kezdve, a laterális temporalis és a frontális lebenyek felé haladva, majd vizsgálni kell a hátsó cingularis kérget, a precuneust és végül a parietalis lebenyt.

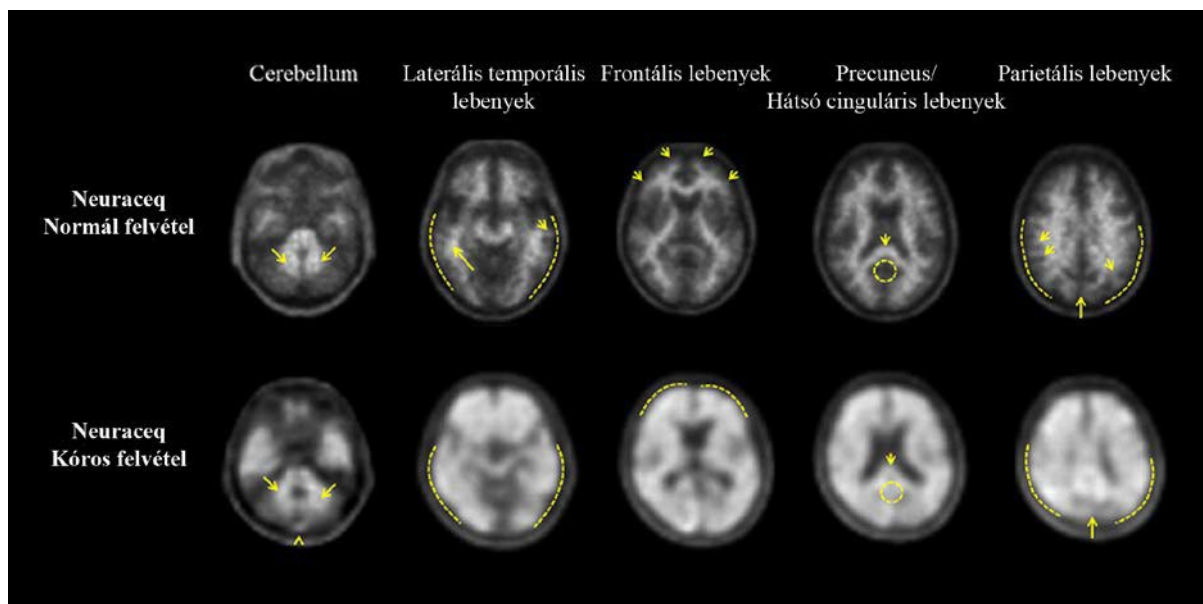
A felvételek értékelése során megtekintéssel össze kell hasonlítani a kérgi szürkeállomány aktivitását a szomszédos fehérállomány aktivitásával. Az agy minden területét, a laterális temporalis és a frontális lebenyeket, a hátsó cingularis, és a precunealis területet, valamint a parietalis lebenyeket vizuálisan szisztematikusan értékelni, és az RCTU- (Regional Cortical Tracer Uptake – regionális corticalis radioaktívjelölőanyag-halmozási) skála szerint pontozni kell. (1. táblázat).

1. táblázat: A regionális corticalis radioaktívjelölőanyag-halmozás (regional cortical tracer uptake – RCTU) meghatározásai

Regionális corticalis radioaktívjelölőanyag-halmozási (RCTU) skála	Az értékelendő állapot
1 (Nincs radioaktívjelölőanyag-halmozás)	A jelölőanyag-halmozás (azaz a jelintenzitás) kisebb a szürkeállományban, mint a fehérállományban.
2 (Mérsékelt radioaktívjelölőanyag-halmozás)	Kisebb terület(ek), amelyek jelölőanyag-halmozása azonos vagy meghaladja a fehérállományban látható jelölőanyag-halmozást: túlér a fehérállomány szélén a külső kérgi területre, és ez az adott területen, a szeletek többségén látható.
3 (Kifejezett radioaktívjelölőanyag-halmozás)	Nagy, összefüggő terület, amelyen a jelölőanyag-halmozás azonos, vagy meghaladja a fehérállományban látható jelölőanyag-halmozást, túlér a fehérállomány szélén a külső kérgi területre, azt teljesen lefedi, és ez az adott területen, a szeletek többségén látható.

Megjegyzés: A kéregben látható jelölőanyag-halmozás pontozásához annak jelen kell lennie a kérdéses területről készült szeletek legtöbbszörében.

1. ábra: Példák a Neuraceq alkalmazásával, (¹⁸F)-florbetabén-jelöléssel végzett negatív PET-felvételekre (felső sor), valamint pozitív felvételekre (alsó sor).



A PET-felvétel vizuális értékelése során hozott végső döntés alanyfüggő, és bináris – vagy „pozitív” vagy „negatív” kimenetele lehet. A beteget a BAPL- (agyi amyloid-plakk-sűrűség, brain amyloid plaque load) pontszám (2. táblázat) alapján minősítik „pozitívnak” vagy „negatívnak”. A BAPL-pontszámot a négy agyi régióra vonatkozó RCTU-pontszámok (1. táblázat) alapján határozzák meg.

2. táblázat: Az agyi amyloid-plakk-sűrűség- (brain amyloid plaque load – BAPL) pontszám meghatározásai

Értékelés	BAPL-pontszám	Értékelési kritériumok	
Negatív felvétel	1	A felvételen nem látható béta-amyloid-lerakódás	Az RCTU 1-es pontszám mind a 4 agyi régióra vonatkozóan (laterális temporális lebenyek, frontális lebenyek, precuneus/hátsó cingularis lebenyek)
	2	A felvételen mérsékelt mennyiségű béta-amyloid-lerakódás látható	Az RCTU 2-es pontszám mind a 4 agyi régióra vonatkozóan, és egyik régió sem kapott 3 pontot
Pozitív felvétel	3	A felvételen kifejezett béta-amyloid-lerakódás látható	Az RCTU 3-as pontszám a 4 közül legalább az egyik agyi régióban

Kvantitatív információk felhasználása a vizuális értékelés kiegészítéseként

A béta-amyloid PET-felvételek mennyiségi meghatározásához CE-jelölésű képkvantifikációs szoftver által létrehozott kvantitatív információk felhasználhatók a vizuális értelmezés kiegészítéseként (lásd 5.1 pont). A CE-jelölésű szoftver felhasználóit a gyártónak be kell tanítania, és a mennyiségi meghatározást a gyártó utasításai szerint kell elvégezni, beleértve a mennyiségmeghatározási eljárás minőségellenőrzését is. A leletezőknek vizuálisan kell értelmezniük a felvételt, majd össze kell hasonlítaniuk a mennyiségi meghatározási eredményeket a negatív és pozitív felvételek tipikus értéktartományaival. Ha a mennyiségi értékek nincsenek összhangban a vizuális értékeléssel, a leletezőnek a következő szempontokat kell ellenőriznie:

- Adott esetben meg kell vizsgálni a vizsgált terület (region of interest – ROI) elhelyezkedését az agy szürkeállományi területein, a fehérállomány vagy a cerebrospinalis folyadék (CSF) jelentős

területeinek bevonása nélkül. Figyelembe kell venni az atrophia és a kamrai megnagyobbodás lehetséges hatását a mennyiségi meghatározásra.

2. Adott esetben meg kell vizsgálni a referenciatereleti ROI(k) elhelyezkedését a terület illeszkedésének megerősítése érdekében. Figyelembe kell venni a lehetséges strukturális rendellenességek mennyiségi meghatározásra gyakorolt lehetséges hatását.
3. Ellenőrizni kell a vizuális pozitív vagy negatív meghatározás alapját:
 - a. Amyloid-pozitív kezdeti vizuális leletezés és negatív mennyiségi meghatározás esetén a leletezőnek figyelembe kell vennie, hogy a pozitív vizuális értelmezés alapulhat-e nyomjelző-retención a kvantifikációs szoftver által nem felmért régiókban. A fokális felszívódás negatív mennyiségi meghatározást is eredményezhet, amikor a szoftver egy nagy területet értékel. Súlyos atrophia a jel csökkenéséhez és negatív mennyiségi eredményekhez is vezethet.
 - b. Amyloid-negatív kezdeti vizuális leletezés és amyloid-pozitív mennyiségi meghatározás esetén ellenőrizni kell a ROI-k pontos elhelyezkedését a referenciaregiókban és a kéregállományban annak meghatározása érdekében, hogy a fehérállományból történt-e mintavétel, ami növelheti a mennyiségi értékeket.
4. A PET-kép végső értelmezését az 1–3. lépésben összefoglalt ellenőrzés elvégzése után a vizuális leletezés alapján kell elvégezni.

Az alkalmazás korlátai

A pozitív felvétel önmagában nem bizonyítja az Alzheimer-kór, illetve más kognitív betegség diagnózisát, mivel a szürkeállományban tünetmentes idős emberek és bizonyos neurodegeneratív dementiák (Alzheimer-betegség, Lewy-testes demencia, Parkinson-kórhoz társuló demencia) esetén is előfordulhatnak neuriticus plakkok.

Az enyhe kognitív károsodásban (mild cognitive impairment – MCI-ben) szenvedő betegekre vonatkozóan az alkalmazás korlátai az 5.1 pontban szerepelnek.

A (¹⁸F)-florbetabénnak az Alzheimer-kór progressziójának előrejelzésében, illetve a kezelésre adott válasz monitorozásában mutatott hatékonyságát nem igazolták (lásd 5.1 pont).

Előfordulhat, hogy a felvételt nehéz értékelni a műtermékek, elvékonyodott kortikális réteggel járó atrophia, vagy a felvétel homályossága miatt, amely leletezési hibákhoz vezethet. Olyan esetekben, ahol bizonytalan a szürkeállomány, illetve a fehérállomány/szürkeállomány határának elhelyezkedése a PET-felvételen, és rendelkezésre áll a közelmúltban készült CT- vagy MR-felvétel, akkor a leletező szakembernek fúziós PET-CT vagy PET-MR-felvételeket kell készítenie, hogy egyértelműen megállapítható legyen a kapcsolat a PET-felvételeken látható radioaktivitás és a szürkeállomány anatómiája között.

Fokozott halmozást figyeltek meg extracerebrális képletekben, például bizonyos esetekben az arcban és a hajas fejbőrben. Néhány esetben reziduális aktivitás figyelhető meg a közép-sagittalis sinusban (lásd 5.2 pont).

Az eljárás után

Az injekció beadását követő 24 óra során tilos a csecsemőkkel és a terhes nőkkel való szoros érintkezés.

Különleges figyelmeztetések

Ez a gyógyszer 33 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,6%-ának felnőtteknél.

Ez a készítmény 15% (v/v) etanolt (alkoholt) tartalmaz (azaz legfeljebb 1,2 g-ot adagonként, amely 30 ml sörnek vagy 12,5 ml bornak felel meg).

Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmatlan.

Terhes vagy szoptató nők, gyermekek, valamint magas rizikófaktorú betegek (pl.: májbetegség vagy epilepszia) esetén a fentieket figyelembe kell venni.

A környezeti veszélyekkel kapcsolatos óvintézkedéseket lásd a 6.6 pontban.

4.5 Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók

In vivo interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A számos állati és humán receptorral, ioncsatornával és transzporterrel végzett radioligand-kötő vizsgálat során nem mutattak ki jelentős kötődést.

Humán máj-mikroszómával végzett *in vitro* vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy a készítmény bármilyen mértékben gátolná a citokróm P450-enzimrendszert.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Radioaktív gyógyszer fogamzóképes nőnél tervezett alkalmazása esetén fontos a terhesség kizárása. Minden nőt, akinek kimaradt egy menstruációja, terhesnek kell tekinteni, amíg ennek ellenkezője be nem bizonyosodik. Ha a potenciális terhességgel kapcsolatban bizonytalan (ha a nőnek kimaradt egy menstruációja vagy a ciklusa nagyon rendszertelen stb.), ionizáló sugárzást nem használó alternatív technikát kell javasolni a betegnek (ha ilyen technika létezik).

Terhesség

A terhes nőknél radionuklidokkal végzett eljárás során a magzatot is sugárterhelés éri. Ezért terhesség alatt csak feltétlenül szükséges vizsgálat végezhető el, amikor a várható előny jelentősen meghaladja az anya és a magzat kockázatát.

Terhes nőknél nem végeztek kutatási célú vizsgálatokat. A (¹⁸F)-florbetabén reprodukcióra gyakorolt hatásait állatkísérletekben nem vizsgálták (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a (¹⁸F)-florbetabén kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Radioaktív gyógyszerek szoptató anyának történő beadása előtt fontolóra kell venni a radionuklid alkalmazásának esetleges elhalasztását a szoptatás befejezéséig, illetve azt, hogy mely radioaktív gyógyszer a legjobb választás, tekintettel arra, hogy az aktivitás kiválasztódik az anyatejbe. Ha az alkalmazást szükségesnek ítélik, a szoptatást 24 órára meg kell szakítani, és a lefejt tejet ki kell önteni.

Az injekció beadását követő 24 óra során tilos a csecsemővel való szoros érintkezés.

Termékenység

Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Neuraceq nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Neuraceq teljes biztonságossági profilját 1295 alkalmazás adatai alapján állapították meg, amelynek során 1077 beteg kapott Neuraceq-et és 12 beteg vivőanyagot. Ismételt, évenkénti alkalmazás során a biztonságossági profilban nem találtak különbséget az első, a második vagy a harmadik alkalmat követően.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az előfordulási gyakoriságuk sorrendjében vannak felsorolva, az alábbi konvenció szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat: A mellékhatások felsorolása

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Neuralgia Fejfájás Égő érzés Tremor
Érbetegségek és tünetek		Hypotensio Kipirulás Haematoma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasmenés Hányinger
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Kóros májfunkció
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Toxikus bőrkiütés Kiütés Hyperhidrosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Fájdalom a végtagokban Kellemetlen érzés a lábban
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom Erythema az alkalmazás helyén	Láz Fáradékonyság Melegségérzés Fájdalom az érpunkció helyén A kanül helyén jelentkező fájdalom Az injekció beadásának helyén kialakuló haematoma Az injekció beadásának helyén jelentkező irritáció A tűszúrásra adott reakció Az injekció beadásának helyén jelentkező diszkomfortérzés Melegség az injekció helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		A vér emelkedett kreatininszintje

Az ionizáló sugárzással való expozíciót rákos megbetegedések előidézésével és örökletes károsodások kialakulásának lehetőségével hozzák összefüggésbe. Mivel az effektív dózis körülbelül 5,8 mSv, a 300 MBq maximális javasolt aktivitású (¹⁸F)-florbetabén alkalmazásakor e mellékhatások várható előfordulásának valószínűsége kicsi.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére.

Magyarország

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
Postafiók 450
H-1372 Budapest
Honlap: www.ogyei.gov.hu

4.9 Túladozás

Mivel az egyes adagokban a (¹⁸F)-florbetabén mennyisége kicsi, ezért túladagolás esetén sem várhatók farmakológiai hatások. A készítmény alkalmazása útján bekövetkező sugárdózis-túladagolás esetén a beteg szervezetébe felszívódó dózist lehetőleg csökkenteni kell a radionuklid szervezetből való kiürülésének – gyakori vizelet- és székletürítéssel történő – serkentésével. Segíthet az alkalmazott effektív dózis megbecslése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: radioaktív diagnosztikumok, központi idegrendszer;
ATC-kód: V09AX06

Hatásmechanizmus

A (¹⁸F)-florbetabén az agyban található β-amyloid neuriticus plakkokhoz kötődik. *In vitro* a (¹⁸F)-florbetabén nanomoláris kötődési affinitást mutat a szintetikus β-amyloid-fibrillumokhoz és az Alzheimer-kóros agyból származó homogenizátumhoz. Ezen kívül a (¹⁸F)-florbetabén β-amyloid-plakkokhoz való kötődését post mortem Alzheimer-kóros agymetszetekben immunhisztokémiával kombinált autoradiográfiával vagy Bielschowsky-festéssel mutatták ki.

A (¹⁸F)-florbetabén kérgi szürkeállományba való felvétele és az autopsziás mintákban észlelhető β-amyloid-lerakódás között fennálló mennyiségi összefüggést nem értékelték *in vivo*, haldokló betegeknél. Nem ismert, hogy a (¹⁸F)-florbetabén *in vivo* kötődik-e más amyloid vagy egyéb agyi képletekhez, illetve receptorokhoz.

Farmakodinámiás hatások

A Neuraceq-ben jelen lévő alacsony kémiai (¹⁸F)-florbetabén-koncentráció nem okoz kimutatható farmakodinámiás hatást.

Az elvégzett klinikai vizsgálatokban a (¹⁸F)-florbetabén-halmozást az agy 7 (frontális, parietalis, temporolateralis és temporomedialis, occipitalis, nucleus caudatus, hátsó cingularis és precunealis kéreg, valamint gyrus cinguli anterior) előre meghatározott kérgi területén, valamint a kisagykéregben kvantitatívan mérték, standardizált felvételi értékek (standardised uptake values – SUV) alapján. A kéreg SUV-arányai (a SUV-arányok a kisagykéreghez képest) nagyobbak voltak az Alzheimer-kóros betegek körében, mint az egészséges önkéntesek körében.

Klinikai hatásosság

Harmincegy haldokló beteg bevonásával végzett kulcsfontosságú vizsgálatban értékelték a (¹⁸F)-florbetabén kérgi neuriticus plakkok sűrűségének kimutatásában (a plakkok hiánya vagy szórványos vs. nagy plakksűrűség) tapasztalható diagnosztikus értékét a CERAD-kritériumok alapján meghatározva. A PET-eredményeket összehasonlították a betegek autopsziája során a gyrus frontalis mediusból, a gyrus temporalis superiorból és mediusból, a parietalis lebeny alsó részéből, a hippocampusból és az agy egyéb területeiről készült metszetekben mért neuriticus plakkok maximális sűrűségével. A betegek kognitív státusza nem volt megbízhatóan meghatározható. Mind a 31 beteg esetén egy PET-leletet 3 szakember értékelt megtekintéssel, akik nem ismerték a betegek státuszát, az értékelések nagy részében 100%-os szenzitivitással (95%-os konfidenciaintervallum (CI): 80,5-100%) és 85,7%-os specificitással (95%-os CI: 67,4-100%). Post-hoc elemzés során a betegenkénti, vizuális PET-értékelések többségi véleményének szenzitivitása, a nagyobb populációból (74 beteg) származó kórszövetteni leletekkel szemben 97,9% (95%-os CI: 93,8-100%), a specificitása pedig 88,9% (95%-os CI: 77-100%) volt.

A (¹⁸F)-florbetabén béta-amyloid-depozitumok kimutatásában mutatott szenzitivitását és specificitását másik vizsgálatban is értékelték, amelyben a kulcsfontosságú vizsgálatba bevont, a boncolásig követett 54 betegről készült felvételeket 5, elektronikus úton oktatásban részesült, a betegek státuszát nem ismerő szakember értékelt. A kórszövetteni kritériumok nem egyeztek meg a CERAD-kritériumokkal. Az eredményként kapott értékek alacsonyabbak voltak, mint a kulcsfontosságú vizsgálatban: a szenzitivitás 77,5-90%, a specificitás pedig 62,5-85,7% volt. Az értékelők közötti egyetértés a Fleiss-kappa értékkel mérve 0,68 és 0,87 között alakult. A PET-felvételek értékelési eredményeit az összes vizsgálati alany (ugyanazok, mint akiket az eredeti kulcsfontosságú vizsgálatba és annak post-hoc elemzésébe bevontak) CERAD-kritériumok alapján elvégzett kórszövetteni vizsgálatának eredményeivel összehasonlítva, az

értékelők többsége által leolvasott eredmény alapján a szenzitivitás 100% (95%-os CI: 89,4-100%), a specificitás pedig 71,4% (95%-os CI: 52,1-90,8%) volt.

Longitudinális vizsgálatban 45 klinikailag enyhe kognitív zavarban szenvedő betegnél végeztek (¹⁸F)-florbetabénnel kiindulási PET-vizsgálatot, majd a (¹⁸F)-florbetabén-lelet és a diagnosztikai státusz változása közti kapcsolat értékelése céljából 24 hónapon át követték őket. Az enyhe kognitív zavarban szenvedő betegek 64,4%-ánál volt pozitív a (¹⁸F)-florbetabénnel végzett PET-vizsgálat. A 24 hónapos utánkövetés végére 19 beteg (42,2%) esetében alakult ki klinikailag igazolt Alzheimer-kór. A 29 enyhe kognitív zavarban szenvedő, pozitív PET-eredménnyel rendelkező beteg közül a 24 hónapos utánkövetési idő végére 19 betegnél (65,5%-nál) állapítottak meg klinikailag igazolt Alzheimer-kórt, míg a 16 beteg közül, akiknek PET-eredménye negatív volt, egyetlen esetben sem (0%) alakult ki Alzheimer-kór. Az enyhe kognitív zavarban szenvedő betegek körében a (¹⁸F)-florbetabén szenzitivitása az Alzheimer-kór kialakulása vonatkozásában a 19 megbetegedett alany esetében 100%, specificitása a 26 meg nem betegedett alany esetében 61,5% (95%-os CI: 42,8-80,2%) volt, míg a pozitív valószínűségi arány 2,60 (1,60–4,23) volt. A 48 hónapos utánkövetés végére 22 beteg (48,8%) esetében alakult ki klinikailag igazolt Alzheimer-kór. A vizsgálat elrendezése nem teszi lehetővé az enyhe kognitív zavar Alzheimer-kórra alakulási kockázatának becslését.

Kvantitatív adatok kiegészítő használata képértelmezéshez

A kvantitatív információk vizuális szemrevételezés kiegészítéseként történő felhasználásának megbízhatóságát egy retrospektív klinikai vizsgálatban elemezték, amely felmérte (1) a florbetaben PET-felvételek kvantitatív értékelésének diagnosztikus teljesítményét (azaz szenzitivitását és specificitását) a végstádiumban lévő betegek (n=81) és fiatal, kognitív szempontból normális egészséges kontrollok (n=10) agyában a béta-amyloid neuriticus plakkok kimutatásában a szövettani megerősítéssel szemben és (2) az öt független, az értékelést vakon végző vizuális leletező többsége általi minősítés és a florbetaben PET-felvételek kvantitatív értékelése (n=386) közötti egyezést. A béta-amyloid-terhelés becsléséhez három CE-jelölésű szoftvercsomagot használtak a teljes kisagyat referenciaregióként használva, standardizált felszívódási értékarányokkal (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) vagy centiloidokkal (MIMneuro v.7.1.2). Az összes felvétel minőségellenőrzésen esett át a vizsgált területek megfelelő pozicionálásának biztosítása érdekében; a minőségellenőrzésen nem megfelelőnek minősített eseteket kizárták az elemzésből (a CE-jelölésű szoftverrel elemzett esetek átlagosan 2,6%-át). Az átlagos szenzitivitás 95,8±1,8% volt, míg a specificitás 98,1±1,4% volt a három CE-jelölésű amyloidmennyiség-meghatározási szoftvercsomag esetében. Az amyloid mennyiségi meghatározásának küszöbértékeit olyan mintákból származtatták, amelyeknél az agy amyloid státuszának post-mortem megerősítése volt az igazság mércéje (kulcsfontosságú klinikai boncolási kohorszból) a vevőegység működési jelleggörbéje (receiver operating characteristics, ROC) elemzésének segítségével. Egy második adathalmazban a származtatott küszöbértékeket használták egy tesztkohorsz kategorizálásához, valamint a bináris kvantitatív értékelés és a vizuális leletezés összehasonlításához. Egy ellenőrzött minőségű adatkészletben a vizuális leletezés és a CE-jelölésű szoftvercsomagok értékelése közötti átlagos egyezés 91,2±1,7% és 96,2±1,8% volt egy olyan alhalmazban, amelyben a leletezők csoportja egyetértett a vizuális értékelésben, azaz az összes leletező azonos módon értékelte a felvételeket.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a (¹⁸F)-florbetabén vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől, mivel az a betegség vagy állapot, amelyre az adott gyógyszer szolgál csak felnőttek között fordul elő, és az adott gyógyszer nem szolgál jelentős terápiás előnyökkel a jelenleg gyermekek kezelésére rendelkezésre álló kezelésekhez képest (a gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkért lásd a 4.2 pontot).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

Intravénás bólus injekció beadása után 10 perccel az artériás vérplazma radioaktivitása 2-3% injektált dózisliterenként.

A (¹⁸F)-florbetabén nagymértékben kötődik a plazmaproteinekhez (>98,5%).

Halmozás a szervekben

Az agy gyorsan felveszi a radioaktív jelölőanyagot, az injekció beadása után 10 perccel a beadott radioaktivitás 6%-a található az agyban.

Egészséges kontrollalanyoknál relatíve alacsony a (¹⁸F)-florbetabén kötődése az agykéregben. A halmozás a hídban és más fehérállomány-területeken a legnagyobb mértékű. Alzheimer-kóros alanyoknál a corticalis és a striatalis területek jelentősen nagyobb mennyiségben halmozzák a radiofarmakont, mint a kontrollalanyoknál. Alzheimer-kóros alanyoknál a kontrollalanyokhoz hasonlóan, a híd és egyéb fehérállomány-területek halmozása nagymértékű.

Fokozott halmozást figyeltek meg extracerebrális képletekben, például bizonyos esetekben az arcban és a hajás fejbőrben is. Ennek az akkumulációnak az oka ismeretlen, lehetséges, hogy a (¹⁸F)-florbetabén vagy valamely radioaktív metabolitjának akkumulációja vagy a vér radioaktivitása okozza. A sinus sagittalis superior területén esetenként megfigyelhető reziduális aktivitás, ezt valószínűleg a vérben lévő jelölőanyag okozza.

Az élő emberi agy fehérállományának (¹⁸F)-florbetabén-halmozásának biofizikai alapjaira még nem találtak pontos magyarázatot. Feltételezik, hogy a radiofarmakon lipidtartalmú myelinhüvelyhez való nem specifikus kötődése hozzájárulhat a fehérállomány halmozásához.

Elimináció

A (¹⁸F)-florbetabén Alzheimer-kóros betegek plazmájából körülbelül 1 óras átlagos biológiai felezési idővel ürül ki. Az injekció beadása után 4 órával a vérben már nem mutatható ki radioaktivitás. *In vitro* vizsgálatok alapján a (¹⁸F)-florbetabént elsősorban a CYP2J2- és CYP4F2-enzim metabolizálja.

Az injekció beadása után 12 órával a vizeletbe már akár a beadott radioaktivitás körülbelül 30%-a is kiválasztódhat. Ez után az időpont után már nem mérhető tovább a vizelet aktivitása.

Felezési idő

A fluorizotóp (¹⁸F) fizikai felezési ideje 110 perc.

Az injekció beadása után 12 órával az aktivitás 98,93%-a, 24 órával 99,99%-a bomlik el.

Vese-, illetve májkárosodás

A (¹⁸F)-florbetabén farmakokinetikáját vese-, illetve májkárosodásban szenvedő betegek körében nem írták le.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeri dózistoxicitási, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A lehetséges toxicitást 28 napon keresztül ismételt intravénás (¹⁸F)-florbetabén-injekciókkal kezelt patkányokon és kutyákon vizsgálták. Azt találták, hogy a megfigyelhető káros hatást nem okozó (no observable adverse effect level, NOAEL) szint a maximális humán dózis legalább húszszorosa.

Hosszútávú, valamint karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek, mivel a gyógyszer nem rendszeres, illetve nem folyamatos alkalmazásra szolgál.

Reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Aszorbinsav

Vízmentes etanol

Makrogol 400

Nátrium-aszorbát (a pH beállításához)

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A szintézis végétől számítva legfeljebb 10 óráig.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A radioaktív gyógyszerek tárolását a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti jogszabályoknak megfelelően kell végezni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Szintelen, 15 ml-es, I. típusú injekciós üveg, klórbutil dugóval és alumíniumkupakkal lezárva.

Egy többadagos injekciós üveg 1-10 ml oldatot tartalmaz, ami 300-3000 MBq aktivitásnak felel meg a kalibrálás napján és időpontjában (time of calibration – ToC).

A gyártási folyamat eltérései következtében lehetséges, hogy néhány injekciós üveg átszűrhető gumidugóval kerül forgalomba.

Kiszerelés: 1 db injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános figyelmeztetés

A radioaktív gyógyszereket kizárólag arra felhatalmazott személyek vehetik át, e célra kijelölt klinikai körülmények között használhatják és alkalmazhatják. Az anyagok kézhezvétele, tárolása, felhasználása, szállítása és ártalmatlanítása kizárólag az illetékes hivatalos szerv által kiadott szabályok szerint és/vagy a megfelelő engedélyek birtokában történhet.

A radioaktív gyógyszereket a sugárbiztonsági és a gyógyszerészeti minőségi követelményeknek megfelelően kell elkészíteni. Megfelelő aseptikus óvintézkedéseket kell foganatosítani.

Ha az injekciós üveg megsérül, a készítmény nem használható fel.

Az alkalmazási folyamat során ügyelni kell arra, hogy a gyógyszer szennyeződésének és a kezelőket érő sugárzásnak a kockázata minimális legyen. A megfelelő sugárvédelem kötelező.

A radioaktív gyógyszerek alkalmazása más személyek (például terhes egészségügyi dolgozók) számára külső sugárzásból eredő, illetve vizelet, hányadék stb. kifröccsenéséből származó kontamináció révén kockázattal jár. Ezért az adott országban érvényes szabályozásnak megfelelő sugárvédelmi óvintézkedések betartása kötelező.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Life Radiopharma Berlin GmbH
Max-Planck-Straße 4

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU 1/13/906/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. február 20.
A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma: 2018. november 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

09/2022

11. VÁRHATÓ SUGÁRTERHELÉS

Az alábbi táblázatban láthatók az OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment) szoftver segítségével számított dozimetriás értékek.

Az elnyelt sugárdózis becsült értékei a 4. táblázatban szerepelnek, az adatok (n=17) a kaukázusi rasszba tartozó egészséges önkéntesektől származnak. A dozimetriás számításokat az átlagos (70 kg testtömegű) felnőttre igazították.

4. táblázat: A Neuraceq intravénás injekcióját követően becsült elnyelt sugárdózisok a kaukázusi rasszba tartozó alanyok esetén

Szerv	Elnyelt dózis a beadott aktivitásegységre vonatkoztatva (mGy/MBq)
Mellékvese	0,0130
Agy	0,0125
Emlő	0,0074
Epehólyag	0,137
Emésztőrendszer	
A vastagbél alsó szakasza	0,0351
Vékonybél	0,0314
Gyomor	0,0116
A vastagbél felső szakasza	0,0382
Szív	0,0139
Vese	0,0238
Máj	0,0386
Tüdő	0,0148
Izom	0,00948
Petefészek	0,0156
Hasnyálmirigy	0,0139
Vörös csontvelő	0,0122
Osteogen sejtek	0,0148
Bőr	0,00689
Lép	0,0102

Szerv	Elnyelt dózis a beadott aktivitásegységre vonatkoztatva (mGy/MBq)
Here	0,00913
Csecsemőmirigy	0,00892
Pajzsmirigy	0,00842
Húgyhólyag	0,0695
Méh	0,0163
Többi szerv	0,0110
Effektív dózis (mSv/MBq)	0,0193

70 kg testtömegű felnőttél 360 MBq (maximális javasolt) aktivitás alkalmazása 7,0 mSv effektív dózist eredményez. Amennyiben egyidejűleg, a PET-eljárás részeként CT-felvétel is készül, az ionizáló sugárzással történő expozíció a CT-kép elkészítéséhez alkalmazott beállítások függvényében megnövekedik. 360 MBq aktivitás bejuttatásával a célszervet (agyat) érő jellemző sugárdózis 4,5 mGy. 360 MBq beadott aktivitásból a kritikus szerveket érő jellemző sugárdózisok a következők: az epehólyagnál 49,3 mGy, a húgyhólyagnál 25,0 mGy, a felső vastagbélszakasz falán 13,8 mGy, az alsó vastagbélszakasz falán 12,6 mGy, a vékonybélnél 11,3 mGy és a máj esetén 13,9 mGy.

12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

Az elkészítés módja

A felhasználás előtt ellenőrizni kell a csomagolást, és az aktivitást aktivitásmérővel meg kell mérni.

A kicsomagolásnak aseptikus körülmények között kell történnie. Az injekciós üvegek kibontása előtt a dugót fertőtleníteni kell, majd az oldatot a dugón keresztül a megfelelő védőárnyékolással ellátott, egy dózis befogadására alkalmas fecskendő és egy egyszer használatos steril tű vagy jóváhagyott automata adagolórendszer segítségével lehet kiszívni. Ha az injekciós üveg megsérült, a gyógyszer nem használható fel.

A (¹⁸F)-florbetabént nem szabad hígítani.

A (6 mp/ml-es) adagot intravénásan, lassú bólusként kell beadni, melyet körülbelül 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldat követ, így biztosak lehetünk abban, hogy az egész adag beadásra került. Ha a beadott anyag mennyisége 0,5 és 1 ml között változik, az ehhez megfelelő méretű (1 ml-es) fecskendő használata szükséges, és a fecskendőt nátrium-klorid-oldattal ki kell öblíteni.

A (¹⁸F)-florbetabén beadása intravénásan történik, így elkerülhető a helyi extravasatio eredményeként bekövetkező besugárzás, illetve a műtermék megjelenése.

Minőségellenőrzés

Az oldatot az alkalmazás előtt meg kell tekinteni. Csak átlátszó, látható részecskéktől mentes oldat használható fel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a radioaktív gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

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