

Neuraceq 300 MBq/ml injektionsvätska, lösning

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Neuraceq 300 MBq/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 300 MBq florbetaben (^{18}F) vid dag och tidpunkt för kalibrering.

Aktiviteten per injektionsflaska varierar mellan 300 MBq och 3000 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering.

Fluor (^{18}F) sönderfaller till stabilt syre (^{18}O) med en halveringstid på cirka 110 minuter genom emission av en positronstrålning på 634 keV följt av en fotonisk annihilationsstrålning på 511 keV.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller upp till 1,2 g etanol och upp till 33 mg natrium per dos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Neuraceq är ett radioaktivt läkemedel avsett för positronemissionstomografi (PET) för avbildning av neuritiska beta-amyloida plack i hjärnan hos vuxna patienter med kognitiv nedsättning vilka utreds avseende Alzheimers sjukdom (AD) och andra orsaker till den kognitiva nedsättningen. Neuraceq ska användas i anslutning till en klinisk bedömning.

En negativ undersökning tyder på få eller inga plack, vilket inte är förenligt med diagnosen Alzheimers sjukdom. För begränsningar i tolkningen av positiv undersökning, se avsnitt 4.4 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

En PET-undersökning med florbetaben (^{18}F) bör ordineras av läkare med erfarenhet av klinisk behandling av neurodegenerativa sjukdomar.

Neuraceq-bilder ska endast tolkas av bildgranskare som är utbildade i tolkning av PET-bilder framställda med florbetaben (^{18}F). Vid osäkerhet angående lokaliseringen av den grå substansen och gränsen mellan grå/vit substans i PET-bilden, rekommenderas att samtidigt titta på en nyligen tagen datortomografi (DT)- eller magnetisk resonans (MR)-bild av patienten, för att få en sammanslagen PET-DT- eller PET-MR-bild (se avsnitt 4.4).

Dosering

Rekommenderad aktivitet för vuxna är 300 MBq florbetaben (^{18}F). Den maximala dosen ska inte

överstiga 360 MBq och inte understiga 240 MBq vid administreringstillfället. Volymen Neuraceq som injiceras kan vara mellan 0,5 och 10 ml för att ge en målaktivitet på 300 MBq vid tillfället för den intravenösa administreringen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas på grund av ålder.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Man måste noga överväga vilken aktivitet som ska administreras eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Det har inte utförts några omfattande studier av doseringsintervall och dosjustering hos normala respektive särskilda patientgrupper. Farmakokinetiken av florbetaben (^{18}F) hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Neuraceq för en pediatrik population.

Administreringssätt

Neuraceq är avsett för intravenös användning och för flerdosanvändning.

Aktiviteten av florbetaben (^{18}F) måste mätas med en aktivitetsmätare (doskalibrator) omedelbart före injektionen.

Neuraceq ska inte spädas.

Dosen administreras långsamt som en intravenös bolusinjektion (6 sekunder per ml), följt av spolning med cirka 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att hela dosen säkert ska levereras. Om injektionsvolymen ligger mellan 0,5 och 1 ml ska endast sprutor av lämplig storlek (1 ml) användas och sprutan måste spolas med koksaltlösning (se avsnitt 12).

Florbetaben (^{18}F) måste injiceras intravenöst för att undvika bestrålning till följd av lokal extravasering samt bildartefakter.

Bildtagning

En 20-minuters PET-avbildning ska påbörjas cirka 90 minuter efter den intravenösa injektionen av florbetaben (^{18}F).

Patienter ska ligga på rygg med huvudet placerat så att hjärnan, inklusive cerebellum, centreras i PET-skannerns bildfält. Huvudrörelser kan begränsas med hjälp av tejp eller andra flexibla huvudstöd. Bildåtergivningen ska omfatta attenueringskorrektion med resulterande transaxiella pixelstorlekar på mellan 2,0 och 3,0 mm.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Individuell bedömning av nytta/risk

För varje patient måste strålningsexponeringen vara motiverad av den sannolika nyttan. Den aktivitet som administreras ska i varje enskilt fall vara så låg som rimligen är möjligt för att erhålla den nödvändiga diagnostiska informationen.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Nytta-riskförhållandet måste noga utvärderas för dessa patienter eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering. Florbetaben (^{18}F) utsöndras huvudsakligen via det hepatobiliära systemet och patienter med nedsatt leverfunktion löper risk för ökad strålningsexponering (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

För information om användning för en pediatrik population, se avsnitt 4.2 eller 5.1.

Tolkning av Neuraceq-bilder

Neuraceq-bilder ska endast tolkas av bildgranskare som är utbildade i tolkning av PET-bilder framställda med florbetaben (^{18}F). En negativ bild indikerar att densiteten av kortikala beta-amyloida plack är låg eller obefintlig. En positiv bild indikerar måttlig till hög densitet. Bildtolkningsfel har förekommit när det gäller bestämning av densiteten neuritiska beta-amyloida plack i hjärnan, inklusive falskt negativa och falskt positiva resultat.

PET-bilder granskas i transaxiell vy i gråskala. Bildgranskaren ska jämföra signalintensiteten i hjärnbarkens grå substans med den maximala signalintensiteten i den vita hjärnsubstansen. Bilderna ska granskas på ett systematiskt sätt (figur 1) med början vid nivån för cerebellum och vidare upp genom de laterala temporal- och frontalloberna, sedan till området för bakre cingulum cortex och precuneus och slutligen till parietalloben.

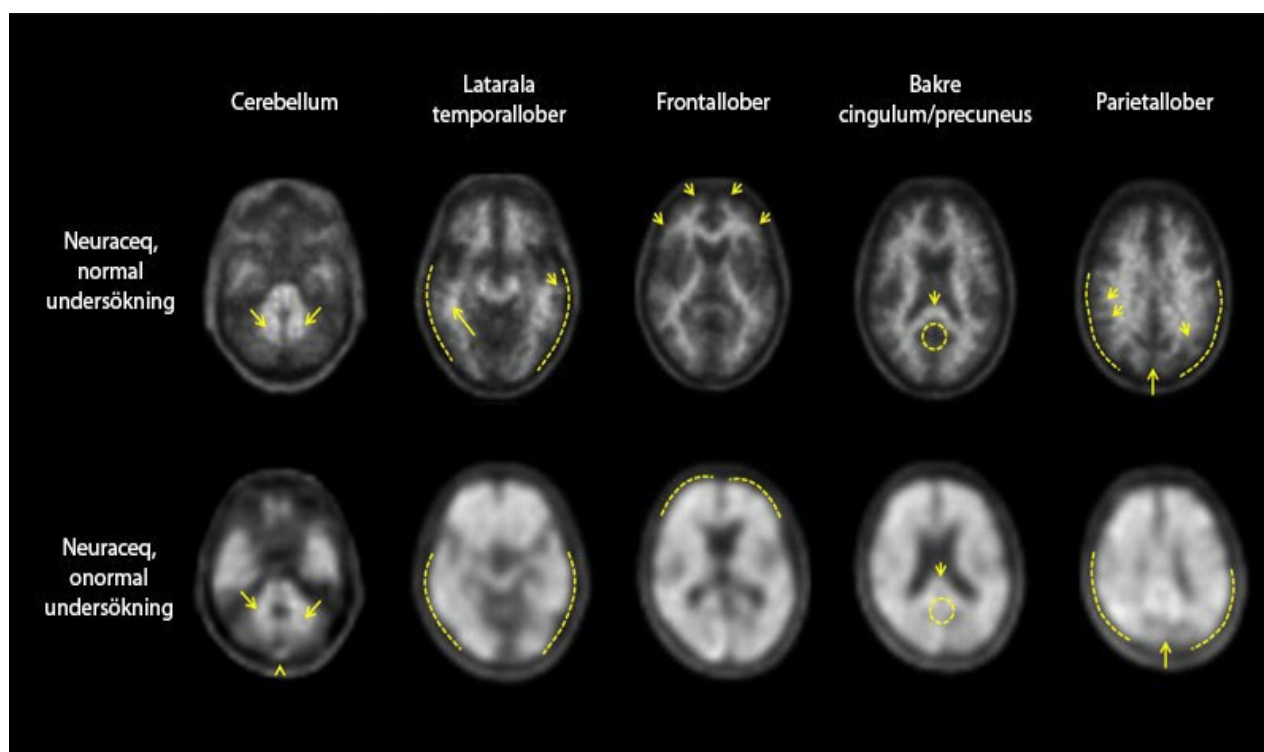
Tolkningen av bilderna bygger på en visuell jämförelse mellan aktiviteten i hjärnbarkens grå substans och aktiviteten i intilliggande vit substans. Vart och ett av dessa hjärnområden – laterala temporallobes, frontallobes, bakre cingulum, precuneus och parietallobes – ska systematiskt utvärderas visuellt och poängsättas enligt regionalt kortikalt upptag av spårsubstans (RCTU, regional cortical tracer uptake) (tabell 1).

Tabell 1: Definitioner av regionalt kortikalt upptag av spårsubstans (RCTU)

Poäng för regionalt kortikalt upptag av spårsubstans (RCTU)	Tillstånd för utvärdering
1 (Inget upptag av spårsubstans)	Upptag av spårsubstans (dvs. signalintensitet) i grå substans i regionen är lägre än i vit substans.
2 (Måttligt upptag av spårsubstans)	Mindre område(n) med lika stort eller större upptag av spårsubstans som i vit substans: sträcker sig bortom den vita substansens kant till den kortikala yttre gränsen och involverar flertalet snitt inom respektive region.
3 (Uttalat upptag av spårsubstans)	Ett större sammanflytande område med lika stort eller större upptag av spårsubstans som i vit substans som sträcker sig bortom den vita substansens kant till den kortikala yttre gränsen och inkluderar flertalet snitt inom respektive region.

Obs! För poäng för upptag av spårsubstans i hjärnbarken ska fyndet ha påvisats i flertalet snitt inom regionen i fråga.

Figur 1: Neuraceq PET-bilder som visar exempel på negativa PET-undersökningar med florbetaben (¹⁸F) (överst) och positiva undersökningar (underst).



Den övergripande bedömningen av en visuell PET-undersökning utgår från patienter och grundar sig på ett binärt utfall som antingen positiv eller negativ. En patient klassificeras som positiv eller negativ baserat på poängen för mängd amyloida plack i hjärnan (BAPL, brain amyloid plaque load) (tabell 2) vilken härleds från poängen för regionalt kortikalt upptag av spårsubstans (RCTU) i de fyra hjärnorna (tabell 1).

Tabell 2: Definitioner av mängd amyloida plack i hjärnan (BAPL, brain amyloid plaque load)

Bedömning	BAPL-poäng		Regel för utvärdering
Negativ undersökning	1	Bild utan utfällning av beta-amyloid	RCTU-poäng 1 i var och en av de fyra hjärnregionerna (laterala temporallober, frontallobber, bakre cingulum/precuneus, parietallober)
Positiv undersökning	2	Bild med måttlig utfällning av beta-amyloid	RCTU-poäng 2 i någon eller alla av de fyra hjärnregionerna och ingen poäng på 3 i dessa fyra regioner
	3	Bild med uttalad utfällning av beta-amyloid	RCTU-poäng 3 i minst en av de fyra hjärnregionerna

Användning av kvantitativ information som ett komplement till visuell bedömning

Kvantitativ information genererad av CE-märkt bildkvantifieringsprogram för kvantifiering av amyloid-beta PET-undersökningar kan användas som ett komplement till visuell tolkning (se avsnitt 5.1). Användare av den CE-märkta programvaran ska utbildas av tillverkaren och utföra kvantifiering enligt tillverkarens instruktioner, inklusive kvalitetskontroller av den kvantitativa processen. Bildgranskare bör tolka PET-bilden visuellt och sedan jämföra kvantifieringsresultatet med typiska intervall för negativa och positiva undersökningar. Om kvantifieringsvärdena inte stämmer överens med den visuella bedömningen ska bildgranskaren gå igenom följande aspekter:

1. När så är tillämpligt ska placeringen av intresseregion (region of interest, ROI) i områden av hjärnan med grå substans utan att inkludera signifikanta områden av den vita substansen eller cerebrospinalvätska (CSV) undersökas. Den potentiella effekten av atrofi och ventrikelförstoring på kvantifiering bör beaktas.
2. Placeringen av referensregionens ROI, om tillämpligt, bör undersökas för att bekräfta att regionen passar. Den potentiella inverkan av eventuella strukturella abnormiteter på kvantifieringen bör beaktas.
3. Grunden för att göra en visuell positiv eller negativ bestämning ska granskas:
 - a. Vid en amyloid positiv initial visuell bildgranskning och negativ kvantifiering, ska bildgranskaren överväga om den positiva visuella tolkningen kan baseras på retention av spårämnen i regioner som inte bedöms av den kvantitativa programvaran. Ett fokalt upptag kan också ge en negativ kvantifiering när programvaran bedömer en stor region. Allvarlig atrofi kan också leda till en signalminskning och negativa kvantitativa resultat.
 - b. Vid en amyloid negativ initial visuell bildgranskning och en amyloid positiv kvantifiering, bör den korrekta positioneringen av ROI i referensregioner och cortex kontrolleras för att fastställa om vit substans ska provtas, vilket kan öka kvantifieringsvärdena.
4. En slutlig tolkning av PET-bilden ska baseras på den visuella bildgranskningen efter att ha utfört granskningen som sammanfattas i steg 1 till 3.

Begränsningar för användning

Det går inte att ställa diagnos på AD eller annan kognitiv nedsättning enbart baserat på ett positivt resultat eftersom utfällning av neuritiska plack i grå substans kan finnas hos asymtomatiska äldre samt vid vissa neurodegenerativa demenssjukdomar (AD, Lewykroppsdemens, Parkinsons sjukdom).

För begränsningar avseende användning till patienter med lindrig kognitiv nedsättning (MCI, mild cognitive impairment), se avsnitt 5.1.

Hur effektivt florbetaben (^{18}F) kan förutsäga utveckling av AD eller undersöka terapivaret har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Vissa bilder kan vara svåra att tolka på grund av bildbrus, atrofi med en uttunnad kortikal linje eller oskarpa bilder, vilket kan leda till tolkningsfel. Om det råder osäkerhet om lokaliseringen av grå substans och gränsen mellan grå/vit substans i PET-bilden och en DT- eller MR-bild tagits samtidigt bör bildgranskaren undersöka den sammanslagna PET-DT eller PET-MR-bilden för att klargöra förhållandet mellan radioaktivitet respektive grå substans på PET-bilden.

Ökat upptag har identifierats i extracerebrala strukturer som t.ex. ansikte, hårbotten och i några fall skelett. Restaktivitet i midsagittala sinus kan ibland observeras (se avsnitt 5.2).

Efter undersökningen

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska undvikas under de första 24 timmarna efter injektionen.

Särskild varning

Detta läkemedel innehåller 33 mg natrium per dos, motsvarande 1,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 15 vol % etanol (alkohol) d.v.s. upp till 1,2 g per dos, motsvarande 30 ml öl, eller 12,5 ml vin per dos.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Försiktighetsåtgärder med avseende på miljöfara finns i avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts *in vitro*.

I analyser av radioligandbindning med en bred panel av receptorer, jonkanaler och transportörer från människa och djur sågs ingen signifikant bindning.

In vitro-studier med humana levermikrosomer visade inte på någon potential att hämma cytokrom P450-enzymssystemet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

När radiofarmaka övervägs till en fertil kvinna är det viktigt att fastställa eventuell graviditet. Alla kvinnor vars menstruation har uteblivit en gång ska betraktas som gravida tills motsatsen har bevisats. Om tveksamhet råder avseende eventuell graviditet (om en menstruation uteblivit, eller om menstruationerna är väldigt oregelbundna osv.) ska alternativa metoder där joniserande strålning inte används erbjudas patienten (om sådana finns).

Graviditet

När gravida kvinnor undersöks med radioisotoper utsätts även fostret för stråldoser. Under graviditet ska därför bara undersökningar som är absolut nödvändiga utföras och endast om den sannolika nyttan vida överstiger den risk som moder och foster utsätts för.

Inga studier har utförts på gravida kvinnor. Inga djurstudier för att undersöka reproduktionseffekterna av florbetaben (^{18}F) har utförts (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om florbetaben (¹⁸F) utsöndras i bröstmjolk. Innan radiofarmaka ges till en kvinna som ammar ska man överväga möjligheten att skjuta upp administreringen av radionukliden tills kvinnan har slutat amma, samt vilket som är det lämpligaste valet av radiofarmaka, med hänsyn till utsöndring av aktivitet i bröstmjolk. Om administrering bedöms nödvändig ska ett uppehåll göras i amningen under 24 timmar och all utpumpad mjölk kastas.

Nära kontakt med spädbarn ska undvikas under de första 24 timmarna efter injektionen.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Neuraceq har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för Neuraceq är baserad på data från 1 295 administreringar av Neuraceq till 1 077 patienter och 12 patienter som fick vehikel. Upprepad dosering med ett års mellanrum visade att säkerhetsprofilen efter det första, andra och tredje doseringstillfället inte skilde sig åt.

Lista över biverkningar i tabellform

Frekvenser av förekommande biverkningar definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad.

Tabell 3: lista över biverkningar

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>		Neuralgi Huvudvärk Svidande känsla Tremor
<u>Blodkärl</u>		Hypotoni Värmevallningar Hematom
<u>Magtarmkanalen</u>		Diarré Illamående
<u>Lever och gallvägar</u>		Onormal leverfunktion
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		Toxiskt utslag Utslag Hyperhidros
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>		Smärta i extremiteter Obehag i extremiteter

<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	Smärta vid injektionsstället Erytem vid injektions- /appliceringsstället	Pyrexia Trötthet Värmekänsla Smärta vid kärlpunktionsstället Smärta vid kateterstället Hematom vid injektionsstället Irritation vid injektionsstället Reaktion vid punktionsstället Obehag vid injektionsstället Värmekänsla vid injektionsstället
<u>Undersökningar</u>		Förhöjt blodkreatinin

Exponering för joniserande strålning är kopplat till cancerutveckling och risk för medfödda missbildningar. Eftersom den effektiva dosen är cirka 5,8 mSv när den högsta rekommenderade aktiviteten på 300 MBq florbetaben (¹⁸F) administreras, är sannolikheten låg att dessa biverkningar ska uppstå.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Sverige

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

På grund av den lilla mängden florbetaben (¹⁸F) i varje dos förväntas inte överdosering orsaka några farmakologiska effekter. Vid en strålningsöverdos ska den absorberade dosen till patienten om möjligt reduceras genom att elimineringen av radionukliden ur kroppen påskyndas genom frekvent miktion och defekation. Det kan underlätta att beräkna den effektiva dos som har använts.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diagnostiska radiofarmaka, centrala nervsystemet, ATC-kod: V09AX06

Verkningsmekanism

Florbetaben (¹⁸F) binder till beta-amyloida neuritiska plack i hjärnan. *In vitro* visar florbetaben (¹⁸F) nanomolär bindningsaffinitet till syntetiska beta-amyloidfibriller och till homogenat från AD-hjärna. Bindning av florbetaben (¹⁸F) till beta-amyloida plack demonstrerades dessutom postmortem i AD-hjärnor med hjälp av autoradiografi, resultat som stöddes av immunhistokemi eller Bielschowsky-färgning.

Den kvantitativa korrelationen mellan upptaget av florbetaben (¹⁸F) i kortikal grå substans och beta-amyloida plack bedömdes inte i obduktionsprover *in vivo*. Bindningen *in vivo* av florbetaben (¹⁸F) till andra amyloida strukturer, eller andra hjärnstrukturer eller receptorer är hittills okänd.

Farmakodynamisk effekt

Vid de låga kemiska koncentrationerna som finns i Neuraceq har florbetaben (¹⁸F) inte någon detekterbar farmakologisk effekt.

I avslutade kliniska prövningar mättes upptaget av florbetaben (¹⁸F) kvantitativt på 7 fördefinierade ställen i hjärnbarken (frontallob, parietallob, lateral och medial temporallob, occipitallob, nucleus caudatus och bakre cingulum/precuneus och främre gyrus cinguli) samt lillhjärnans bark med hjälp av standardiserade upptagsvärden (SUV, standardised uptake values). Kvot för kortikalt SUV (SUV_R, i förhållande till lillhjärnans bark) är högre hos AD-patienter jämfört med friska frivilliga försökspersoner.

Klinisk effekt

En pivotal studie av 31 patienter i livets slutskede syftade till att bedöma florbetabens (¹⁸F) diagnostiska värde vad gäller att detektera densiteten kortikala neuritiska plack (ingen eller låg jämfört med måttlig eller hög) enligt CERAD-kriterierna. PET-resultaten jämfördes med den maximala neuritiska plackdensiteten mätt på sektioner av gyrus precentralis, övre och centrala temporala gyri, undre parietallob, hippocampus och andra hjärnregioner vid obduktion av patienten.

Patienternas kognitiva status kunde inte fastställas med tillförlitlighet. För samtliga 31 patienter gjordes en blindad visuell PET-bedömning utförd av tre blindade bildgranskare. För majoriteten av bedömarna var sensitiviteten 100 % (95 % KI: 80,5-100 %) och specificitet 85,7 % (95 % KI: 67,4-100 %). I en analys av sensitivitet och specificitet *post hoc* var flertalet visuella PET-bedömningar jämfört med histopatologi i en större population (74 patienter) 97,9 % (95 % KI: 93,8-100 %) respektive 88,9 % (95 % KI: 77-100%).

Florbetabens (¹⁸F) sensitivitet och specificitet för att upptäcka beta-amyloida plack undersöktes ytterligare i en tilläggsstudie, där en annan grupp av fem blindade, elektroniskt utbildade bedömare tolkade bilder från 54 patienter som följts fram till obduktion i den pivotala studien. De histopatologiska kriterierna överensstämde inte med CERAD-kriterierna. Resultaten låg under resultaten som setts i den pivotala prövningen: sensitivitet låg mellan 77,5 och 90 % och specificitet mellan 62,5 % och 85,7 %. Överensstämmelse mellan bedömarna visades med Fleiss kappa-värden mellan 0,68 och 0,87. Vid en jämförelse av resultat från PET-undersökning med bedömningen av histopatologi insamlad för samtliga patienter (samma som användes för den ursprungliga pivotala studien och *post hoc*-analysen) var för majoriteten av bedömarna sensitivitet 100 % (95 % KI: 89,4-100 %) och specificitet 71,4 % (95 % KI: 52,1-90,8 %).

I en longitudinell studie undersöktes 45 patienter, kliniskt diagnostiserade med lindrig kognitiv nedsättning (MCI) med en PET-undersökning med florbetaben (¹⁸F) vid studiens start, och följdes upp under 24 månader för att utvärdera sambandet mellan florbetaben (¹⁸F)-avbildning och förändringar i diagnostiskt status. 29 (64,4 %) av MCI-patienter visade positiva resultat med PET-undersökning med florbetaben (¹⁸F). Vid uppföljningen efter 24 månader hade 19 personer (42,2 %) försämrats till klinisk AD. Av de 29 MCI-patienterna med en positiv PET-undersökning klassades 19 (65,5 %) kliniskt som försämrade till klinisk AD efter 24 månader jämfört med 0 (0 %) av 16 personer med en negativ undersökning. Sensitiviteten för florbetaben (¹⁸F)-undersökningar att visa omvandling från MCI till AD hos 19 personer som försämrades var 100 %, specificiteten hos 26 personer som inte försämrades var 61,5 % (95 % KI: 42,8-80,2 %) och den positiva sannolikhetskvoten var 2,60 (1,60-4,23). Utformningen av denna studie gör det inte möjligt att uppskatta risken för progression av MCI till klinisk AD.

Kompletterande användning av kvantitativ information för bildtolkning

Tillförlitligheten av att använda kvantitativ information som ett komplement till visuell inspektion analyserades i en retrospektiv klinisk studie, som bedömde (i) den diagnostiska prestandan (dvs. känslighet och specificitet) för kvantitativ bedömning av florbetaben-PET-bilder jämfört med den histopatologiska bekräftelsen vid detektion av beta-amyloida neuritiska plack i hjärnan hos patienter i livets slutskede (n=81) och unga kognitivt normala friska kontrollpersoner (n=10) samt (ii)

överensstämelsen mellan visuell majoritetsgranskning av fem oberoende blindade bildgranskare och kvantitativ bedömning av florbetaben-PET-bilder (n = 386). Tre CE-märkta programvarupaket som använde hela cerebellum som referensregion användes för att uppskatta amyloid-beta-belastning med standardiserade upptagningsvärden (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) eller centiloider (MIMneuro v.7.1.2). Alla bilder kvalitetskontrollerades för att säkerställa korrekt positionering av områden av intresse; fall som inte klarade kvalitetskontrollen uteslöts från analysen (i genomsnitt 2,6 % av de fall som analyserades med CE-märkt programvara). Den genomsnittliga sensitiviteten och specificiteten i tre CE-märkta programpaket för amyloidkvantifiering var $95,8 \pm 1,8$ % respektive $98,1 \pm 1,4$ %. Tröskelvärdena för amyloidkvantifiering härleddes från prover med postmortembekräftelse av amyloidstatus i hjärnan som sanningsstandard (från pivotal klinisk obduktionskohort) med hjälp av en kurvanalys av mottagarens funktionsegenskaper (receiver operating characteristics, ROC). I en andra datauppsättning användes de härledda tröskelvärdena för att kategorisera en testkohort och jämföra den binära kvantitativa bedömningen och visuella bildgranskningen. I en kvalitetskontrollerad datauppsättning var den genomsnittliga överensstämelsen mellan visuell bildgranskning och de CE-märkta programvarupaketerna $91,2 \pm 1,7$ % och $96,2 \pm 1,8$ % i en deluppsättning där en grupp av bildgranskare hade konsensus i den visuella bedömningen, dvs. alla bildgranskare bedömde bilderna på samma sätt.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för florbetaben (^{18}F) för alla grupper av den pediatrika populationen eftersom sjukdomen eller tillståndet mot vilket läkemedlet är avsett endast förekommer hos den vuxna populationen och eftersom det inte finns någon signifikant terapeutisk fördel med det specifika läkemedlet över befintliga behandlingar för pediatrika patienter (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Efter intravenös bolusinjektion uppnås en koncentration radioaktivitet på 2–3 % injicerad dos/L i arteriell plasma 10 minuter efter injektionen.

Florbetaben (^{18}F) binder i hög grad till plasmaproteiner (>98,5 %).

Organupptag

Upptag av radioaktivitet i hjärnan sker snabbt och uppnår cirka 6 % av den injicerade radioaktiviteten 10 minuter efter injektion.

Friska kontrollpersoner visar relativt låga nivåer av florbetabenretention (^{18}F) i hjärnbarken. De högsta nivåerna av upptag sker i pons och andra regioner av vit substans. Hos AD-patienter visar kortikala regioner och striatumregioner signifikant större upptag jämfört med hos kontrollpersoner. Hos både AD-patienter och kontrollpersoner är retentionen hög i pons och områden med vit substans.

Upptag har även identifierats i vissa fall i extracerebrala strukturer som t.ex. ansikte, hårbotten och skelett. Orsaken till denna ackumulation är inte känd men kan bero på ackumulering av florbetaben (^{18}F) eller någon av dess radioaktiva metaboliter, eller på radioaktivitet i blodet. Restaktivitet i midsagittala sinus kan ibland observeras, sannolikt på grund av närvaro av spårsubstans i blodpoolen.

Den biofysiska grunden till att florbetaben (^{18}F) lagras i den vita substansen i den levande humana hjärnan kan inte förklaras slutgiltigt. Det antas att ospecifik bindning av det radioaktiva läkemedlet till den lipidinnehållande myelinskidan bidrar till retention i den vita substansen.

Eliminering

Florbetaben (^{18}F) elimineras från plasma hos AD-patienter med en genomsnittlig biologisk halveringstid på cirka 1 timme. Ingen radioaktivitet gick att mäta i blodet cirka 4 timmar efter

injektionen.

Baserat på undersökningar *in vitro* metaboliseras florbetaben (¹⁸F) främst via CYP2J2 och CYP4F2.

12 timmar efter injektion har upp till cirka 30 % av injicerad radioaktivitet utsöndrats i urinen. Det gick inte att ytterligare kvantifiera aktivitet i urinen vid tidpunkter efter denna tidsram.

Halveringstid

Fysisk halveringstid för fluor (¹⁸F) är 110 minuter.

12 timmar efter injektionen har 98,93 % av aktiviteten sönderfallit, 24 timmar efter injektion har 99,99 % av aktiviteten sönderfallit.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi toxicitet, allmäntoxicitet, toxicitet vid enstaka doser och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. NOAEL var minst 20 gånger den högsta dosen till människa när eventuell toxicitet efter 28 dagars upprepade intravenösa injektioner av florbetaben (¹⁸F) testades på råtta och hund.

Kroniska studier och karcinogenicitetsstudier har inte utförts eftersom läkemedlet inte är avsett för regelbunden eller kontinuerlig administrering.

Studier avseende reproduktionstoxicitet har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ascorbinsyra
Vattenfri etanol
Makrogol 400
Natriumaskorbat (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Upp till 10 timmar efter avslutad syntes.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaring av radioaktiva läkemedel skall ske i enlighet med nationella bestämmelser om radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös 15 ml injektionsflaska av typ I glas, försluten med en propp av klorbutyl och

aluminiumförsegling.

Varje flerdos injektionsflaska innehåller 1 till 10 ml lösning motsvarande 300 till 3000 MBq vid dag och tidpunkt för kalibrering (ToC).

Till följd av skillnader i tillverkningsprocessen är det möjligt att vissa injektionsflaskor levereras med en punkterad gummipropp.

Förpackningsstorlekar: en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behöriga personer i avsedd klinisk miljö. Mottagning, förvaring, användning, transport och avfallshantering omfattas av bestämmelser och/eller kräver tillämpliga tillstånd från behörig myndighet.

Radioaktiva läkemedel ska beredas på sätt som uppfyller krav på både strålskydd och farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Om det kan ifrågasättas att injektionsflaskan är hel ska den inte användas.

Administreringsprocedurer ska utföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av operatörerna. Adekvat skyddsutrustning är obligatorisk.

Administrering av radiofarmaka innebär risker för andra personer (inklusive gravid sjukvårdspersonal) från extern strålning eller kontaminering från spill av urin, uppkastningar osv. Strålskyddsåtgärder i enlighet med nationella föreskrifter måste därför följas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/906/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 20.februari 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 20.november 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09/2022

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

I nedanstående tabell visas dosimetrin beräknad med hjälp av programmet OLINDA (**O**rgan **L**evel **I**nternal **D**ose **A**ssessment).

Beräknade absorberade strålningsdoser i organ visas i tabell 4, med data från vita friska frivilliga (n=17). Dosimetriberäkningar har anpassats till vuxenmodellen (kroppsvikt på 70 kg).

Tabell 4: Beräknade absorberade strålningsdoser från intravenös injektion av Neuraceq till vita patienter

Organ	Absorberad dos per administrerad aktivitet (mGy/MBq)
Binjurar	0,0130
Hjärna	0,0125
Bröst	0,0074
Gallblåsa	0,137
Magtarmkanalen	
Nedre tjocktarm	0,0351
Tunntarm	0,0314
Magsäck	0,0116
Övre tjocktarm	0,0382
Hjärta	0,0139
Njurar	0,0238
Lever	0,0386
Lungor	0,0148
Muskler	0,00948
Äggstockar	0,0156
Bukspottkörtel	0,0139
Röd benmärg	0,0122
Benbildande celler	0,0148
Hud	0,00689
Mjälte	0,0102
Testiklar	0,00913
Thymus	0,00892
Sköldkörtel	0,00842
Urinblåsa	0,0695
Livmoder	0,0163
Övriga organ	0,0110
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0193

Den effektiva dosen till följd av administrering av en högsta rekommenderad aktivitet på 360 MBq till en vuxen person som väger 70 kg är cirka 7,0 mSv. Om datortomografi (DT) utförs samtidigt, som en del av PET-undersökningen, kommer exponeringen för joniserande strålning att öka i mängd beroende på inställningarna i datortomografen. Vid en administrerad aktivitet på 360 MBq är typisk strålningsdos till målorganet (hjärnan) 4,5 mGy.

Vid en administrerad aktivitet på 360 MBq är typisk strålningsdos till de viktiga organen, gallblåsan, urinblåsan, övre tjocktarmsväggen, nedre tjocktarmsväggen, tunntarmen och levern 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy respektive 13,9 mGy.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Beredningsmetod

Förpackningen måste kontrolleras före användning och aktiviteten mäts med en aktivitetmätare.

Uppdragning ska göras under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskorna får inte öppnas innan proppen har desinficerats. Lösningen ska dras upp via proppen med hjälp av en endosspruta utrustad med lämplig skyddsskärmning och en steril engångsnål eller med hjälp av ett godkänt automatiserat applikationssystem. Om det kan ifrågasättas att injektionsflaskan är hel ska läkemedlet inte användas.

Florbetaben (^{18}F) ska inte spädas.

Dosen administreras långsamt som en intravenös bolusinjektion (6 sekunder per ml), följt av spolning med cirka 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att hela dosen säkert ska levereras. Om injektionsvolymen ligger mellan 0,5 och 1 ml ska endast sprutor av lämplig storlek (1 ml) användas och sprutan måste spolas med koksaltlösning.

Florbetaben (^{18}F) måste injiceras intravenöst för att undvika bestrålning till följd av lokal extravasering samt bildartefakter.

Kvalitetskontroll

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar, fria från synliga partiklar ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

**Life Radiopharma Berlin GmbH
Max-Planck-Straße 4
12489 Berlin
Tyskland**