

Neuraceq 300 MBq/ml solução injetável

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Neuraceq 300 MBq/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução injetável contém 300 MBq de florbetabeno (^{18}F) à data e hora da calibração. A radioatividade total por frasco para injetáveis varia entre 300 MBq e 3000 MBq à data e hora da calibração.

O flúor (^{18}F) decompõe-se para oxigénio estável (^{18}O) com uma semivida de aproximadamente 110 minutos ao emitir uma radiação de positrões de 634 keV, seguida por radiação de aniquilação fotónica de 511 keV.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Este medicamento contém até 1,2 g de etanol e até 33 mg de sódio por dose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

Neuraceq é um radiofármaco indicado para a visualização por Tomografia por Emissão de Positrões (PET), da densidade da placa neurítica β -amiloide no cérebro de doentes adultos com défice cognitivo, que estão a ser avaliados relativamente à Doença de Alzheimer (DA) e a outras causas do défice cognitivo. Neuraceq deve ser utilizado como complemento de uma avaliação clínica.

Uma imagem negativa mostra placas difusas ou inexistentes, o que não é consistente com um diagnóstico de doença de Alzheimer. Sobre limitações na interpretação de uma imagem positiva ver secções 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Uma PET com florbetabeno (^{18}F) deve ser solicitada por médicos especializados no tratamento clínico de doenças neurodegenerativas.

As imagens obtidas com Neuraceq só devem ser interpretadas por especialistas com experiência na interpretação de imagens PET com florbetabeno (^{18}F). É recomendada a análise de uma tomografia computadorizada (TAC) ou de uma ressonância magnética (RM) corregistadas recentes do doente, para avaliar uma imagem combinada TAC-PET ou RM-PET em casos de incerteza quanto à localização da substância cinzenta e da zona de transição entre a substância cinzenta e a substância branca na imagem PET (ver secção 4.4).

Posologia

A radioatividade total recomendada para um adulto é de 300 MBq de florbetabeno (^{18}F). A dose máxima não deve exceder os 360 MBq nem ser inferior a 240 MBq no momento da administração. O volume de Neuraceq a ser injetado pode situar-se entre 0,5 e 10 ml, de modo a fornecer a radioatividade total alvo de 300 MBq no momento da administração intravenosa.

Populações especiais

Idosos Não é recomendado qualquer ajuste posológico com base na idade.

Compromisso da função renal e hepática

É necessário proceder a uma análise cuidadosa da radioatividade total a ser administrada devido à possibilidade de uma maior exposição à radiação nestes doentes (ver secção 4.4).

Não foram realizados estudos extensivos do intervalo e ajustamento da dose com este medicamento em populações normais e especiais. A farmacocinética do florbetabeno (^{18}F) em doentes com compromisso da função renal ou hepática não foi caracterizada.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Neuraceq na população pediátrica.

Modo de administração

Neuraceq destina-se a administração por via intravenosa e para utilização multidose.

A radioatividade total de florbetabeno (^{18}F) tem de ser medida com um activímetro (calibrador de dose) imediatamente antes da injeção.

Neuraceq não deve ser diluído.

A dose é administrada por injeção intravenosa em bólus lento (6 seg/ml) seguida por uma descarga de aproximadamente 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para garantir a administração total da dose. Se o volume da injeção variar entre 0,5 e 1 ml, só devem ser utilizadas seringas de um tamanho apropriado (1 ml), e a seringa precisa de ser lavada com solução de cloreto de sódio (ver secção 12).

A injeção de florbetabeno (^{18}F) tem de ser intravenosa para evitar irradiação, em sequência de um extravasamento local, assim como os artefactos de imagem.

Obtenção de imagem

A obtenção de imagens PET durante 20 minutos deve ser iniciada aproximadamente 90 minutos depois da injeção intravenosa de florbetabeno (^{18}F).

O doente deve estar em decúbito dorsal com a cabeça posicionada de forma que o cérebro, incluindo o cerebelo, fique centrado relativamente ao campo de visão do *scanner* da PET. Pode optar-se por reduzir os movimentos da cabeça com fita adesiva ou outros materiais flexíveis. A reconstrução deve incluir a correção da atenuação obtendo-se planos transaxiais em píxeis de 2,0 a 3,0 mm.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Justificação individual de benefício/risco

Para cada doente, a exposição à radiação tem de ser justificada pelo possível benefício. Em todo o caso, a radioatividade total administrada deve ser tão baixa quanto razoavelmente possível para obter a informação diagnóstica necessária.

Compromisso da função renal e hepática

É necessário proceder a uma análise cuidadosa da relação benefício/risco nestes doentes, dada a possibilidade de uma exposição acrescida à radiação. O florbetabeno (^{18}F) é eliminado principalmente através do sistema hepatobiliar, e os doentes com compromisso da função hepática têm o potencial de exposição acrescida à radiação (ver secção 4.2).

População pediátrica

Para informação sobre a utilização na população pediátrica, ver secções 4.2 ou 5.1.

Interpretação de imagens obtidas com Neuraceq

As imagens obtidas com Neuraceq só devem ser interpretadas por especialistas com experiência na interpretação de imagens PET com florbetabeno (^{18}F). Uma imagem negativa indica a existência de placas β -amiloides corticais difusas ou sem densidade. Uma imagem positiva indica a existência moderada a frequente de densidade. Foram observados erros de interpretação das imagens na estimativa da densidade das placas neuríticas β -amiloides cerebrais, incluindo falsos negativos e falsos positivos.

A leitura das imagens PET é feita no sentido transaxial, utilizando uma escala de cinzentos. O técnico deve comparar a intensidade do sinal da substância cinzenta cortical com a intensidade máxima do sinal da substância branca. As imagens devem ser analisadas de uma forma sistemática (Figura 1), começando a nível do cerebelo e subindo através dos lobos temporais laterais e frontais, depois até à zona do córtex cingulado posterior e precuneus, e finalmente até ao lobo parietal.

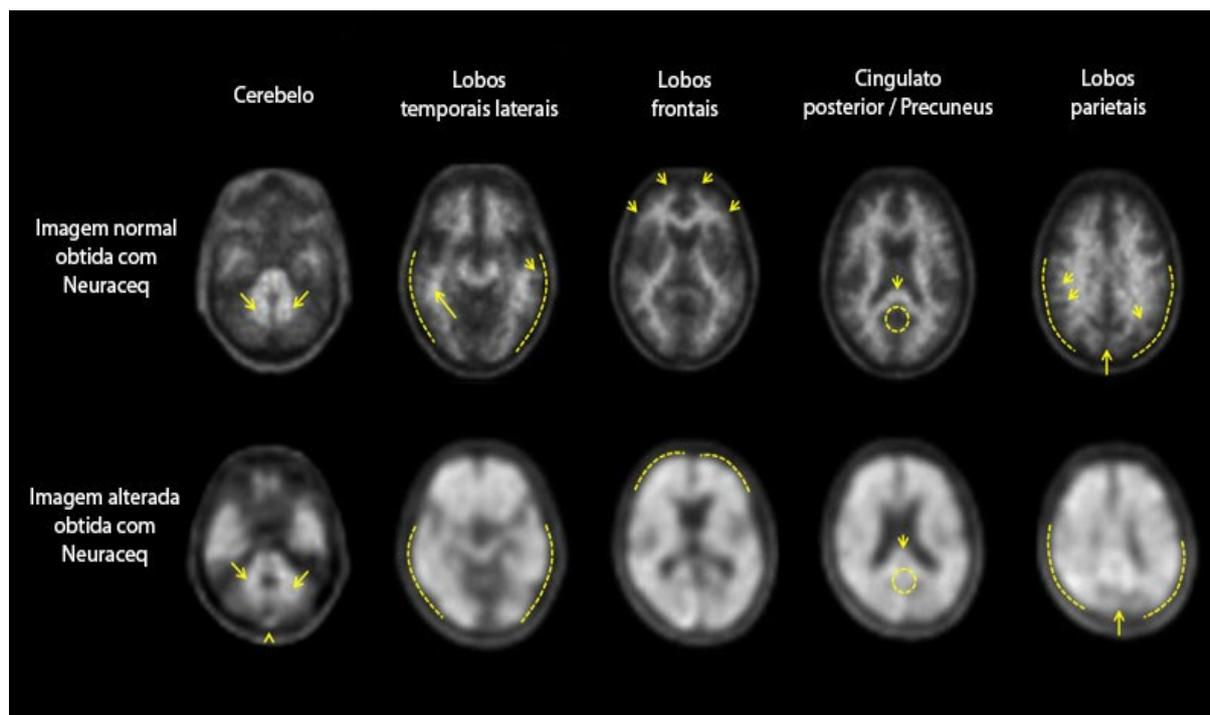
A interpretação das imagens é feita visualmente com a comparação da radioatividade total na substância cinzenta cortical com a radioatividade total na substância branca cortical adjacente. Cada uma destas regiões cerebrais, lobos temporais laterais, frontais, cingulado posterior, precuneus, e lobos parietais devem ser avaliados visualmente de forma sistemática e classificados de acordo com a escala de absorção do marcador na região cortical (AMRC) (Tabela 1).

Tabela 1: Definições da absorção do marcador na região cortical (AMRC)

Escala de absorção do marcador na região cortical	Condição para a avaliação
1 (Sem absorção do marcador)	A absorção do marcador (i.e., intensidade do sinal) na substância cinzenta na região é inferior à absorção na substância branca.
2 (Absorção moderada do marcador)	Zona(s) mais reduzida(s) da absorção do marcador iguais ou superiores às presentes na substância branca: estendendo-se para lá do bordo da substância branca até à margem cortical externa, envolvendo a maioria dos cortes na respetiva região.
3 (Acentuada absorção do marcador)	Uma grande área confluyente de absorção do marcador igual a ou superior à presente na substância branca, estendendo-se para lá do bordo da substância branca até à margem cortical externa e envolvendo toda a região, incluindo a maioria dos cortes na respetiva região.

Nota: Para uma escala de absorção do marcador no córtex, o resultado deve estar presente na maioria dos cortes na região em questão.

Figura 1: Casos de PET com Neuraceq, ilustrando exemplos de uma imagem negativa do exame PET com florbetabeno (¹⁸F) (fila superior) e de uma imagem positiva (fila inferior).



A decisão global da avaliação visual da imagem PET baseia-se no indivíduo e num resultado binário como “positivo” ou “negativo”. Um indivíduo é classificado como “positivo” ou “negativo” com base na escala de carga de placas amiloides cerebrais (CPAC) (Tabela 2) que deriva da escala AMRC nas quatro regiões do cérebro (Tabela 1).

Tabela 2: Definições da carga de placas amiloides cerebrais (CPAC)

Avaliação	Escala CPAC		Regra para a avaliação
Imagem negativa	1	Imagem sem depósito beta-amiloide	Escala AMRC 1 em cada uma das quatro regiões do cérebro (lobos temporais laterais, lobos frontais, cingulato posterior/precuneus, lobos parietais)
	2	Imagem depósito beta-amiloide moderado	Escala AMRC 2 em qualquer uma ou em todas as quatro regiões do cérebro e sem escala 3 nestas quatro regiões do cérebro
Imagem positiva	3	Imagem depósito beta-amiloide acentuado	Escala AMRC 3 em pelo menos uma das quatro regiões do cérebro

Utilização de informações quantitativas como auxiliar da avaliação visual

As informações quantitativas geradas pelo software de quantificação de imagem com marcação CE para a quantificação dos exames PET de beta-amiloide podem ser utilizadas como auxiliares da interpretação visual (ver secção 5.1). Os utilizadores do software com marcação CE devem ser formados pelo fabricante e realizar a quantificação de acordo com as instruções do fabricante, incluindo verificações de qualidade do processo quantitativo. Os leitores devem interpretar visualmente o exame e, em seguida, comparar o resultado da quantificação com intervalos típicos para exames positivos e negativos. Se os valores de quantificação forem inconsistentes com a avaliação visual, o leitor deve rever os seguintes aspetos:

1. Quando aplicável, deve ser examinada a colocação da região de interesse (region of interest, ROI) nas regiões de substância cinzenta do cérebro sem incluir áreas significativas da substância branca ou LCR. Deve ser considerado o potencial impacto da atrofia e aumento do tamanho ventricular na quantificação.
2. Deve ser examinada a colocação da(s) ROI das regiões de referência, quando aplicável, para confirmar o ajuste da região. Deve ser considerado o potencial impacto de possíveis anomalias estruturais na quantificação.
3. A base para fazer uma determinação visual positiva ou negativa deve ser revista:
 - a. No caso de uma leitura visual inicial positiva para amiloide e quantificação negativa, o leitor deve considerar se a interpretação visual positiva pode ter como base a retenção do marcador em regiões não avaliadas pelo software quantitativo. Uma captação focal pode também devolver uma quantificação negativa quando o software avalia uma grande região. Atrofia grave pode também levar a uma redução de sinal e a resultados quantitativos negativos.
 - b. No caso de uma leitura visual inicial negativa para amiloide e de uma quantificação amiloide positiva, deve ser verificado o correto posicionamento das ROI em regiões de referência e no córtex para determinar se a substância branca é utilizada como amostra que possa aumentar os valores da quantificação.
4. Uma interpretação final da imagem PET deve ter por base a leitura visual depois de realizada a revisão resumida nos passos 1 a 3.

Limitações de utilização

Uma imagem positiva não estabelece independentemente um diagnóstico de doença de Alzheimer ou de outra doença cognitiva uma vez que a deposição de placas neuríticas na substância cinzenta pode estar presente em idosos assintomáticos e em certas demências neurodegenerativas (DA, demência de corpos de Lewy, demência da doença de Parkinson).

Para as limitações de utilização em doentes com compromisso cognitivo ligeiro (CCL), ver secção 5.1.

A eficácia de florbetabeno (¹⁸F) para prever o desenvolvimento de doença de Alzheimer ou monitorizar a resposta à terapêutica não foi estabelecida (ver secção 5.1).

Algumas imagens podem ser difíceis de interpretar devido ao ruído da imagem, atrofia com uma reduzida espessura cortical ou imagens pouco nítidas, o que pode dar origem a erros de interpretação. Nos casos em que haja incerteza quanto à localização da substância cinzenta e ao limite entre a substância cinzenta e a substância branca na imagem PET e esteja disponível uma imagem TAC ou RM recente corregistada, o especialista deve examinar a fusão das imagens PET-TAC ou PET-RM para clarificar a relação entre a radioatividade da PET e a anatomia da substância cinzenta.

Absorção aumentada foi identificada em estruturas extracerebrais como o rosto, o couro cabeludo e o osso em alguns casos. Pode ser observada atividade residual no seio sagital médio (ver secção 5.2).

Após o procedimento

Deve ser restringido o contacto físico direto com crianças e grávidas nas primeiras 24 horas seguintes à injeção.

Advertências específicas

Este medicamento contém até 33 mg de sódio por dose, equivalente a 1,6 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Uma dose de 360 MBq deste medicamento administrada a um adulto que pese 70 kg iria resultar numa exposição de 17 mg/kg de etanol, o que pode causar um aumento na concentração de álcool no sangue de cerca de 2,9 mg/100 ml.

Para comparação, num adulto que beba um copo de vinho ou 500 ml de cerveja, a concentração de álcool no sangue será provavelmente cerca de 50 mg/100 ml.

A administração concomitante com medicamentos que contenham p. ex. propilenoglicol ou etanol pode levar à acumulação de etanol e induzir efeitos adversos, em particular em crianças pequenas com baixa ou imatura capacidade metabólica.

Precauções relativamente ao perigo ambiental, ver secção 6.6.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados quaisquer estudos de interação *in vivo*.

Em estudos de ligação de radioligando, utilizando um vasto painel de recetores animais e humanos, canais de iões e transportadores, não foi detetada qualquer ligação significativa.

Estudos *in vitro*, utilizando microsomas de fígado humano, não indicaram qualquer potencial para inibir o sistema enzimático do citocromo P450.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidarem

Quando se pretende proceder à administração de um radiofármaco a uma mulher com potencial para engravidar, é importante determinar se ela está grávida ou não. Qualquer mulher a quem tenha faltado um período menstrual deve presumir que está grávida até prova em contrário. Se tiver dúvidas sobre uma potencial gravidez (menstruação em falta, se o período for muito irregular, etc.), devem ser oferecidas técnicas alternativas que não utilizem radiação ionizante (caso existam) à doente.

Gravidez

Os procedimentos com radionuclídeos realizados em mulheres grávidas também envolvem uma dose de radiação para o feto. Por conseguinte, só devem ser realizados os exames essenciais durante a gravidez, quando o provável benefício ultrapassar claramente o risco envolvido para a mulher e para o feto. Não foram realizados estudos em mulheres grávidas. Não foram realizados quaisquer estudos em animais para investigar os efeitos de florbetabeno (^{18}F) na reprodução (ver secção 5.3).

Amamentação

Não se sabe se o florbetabeno (^{18}F) é excretado no leite materno. Antes de se administrar radiofármacos a uma mulher que esteja a amamentar, deve ser tida em consideração a possibilidade de adiar a administração do radionuclídeo até a mulher deixar de amamentar e qual é a opção mais apropriada do radiofármaco, tendo em conta a secreção de radioatividade total no leite materno. Se a administração for considerada necessária, a amamentação deve ser interrompida durante 24 horas e o leite extraído deve ser eliminado.

Deve ser restringido o contacto físico direto com lactentes nas primeiras 24 horas seguintes à injeção.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Neuraceq não tem qualquer influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de Neuraceq baseia-se nos dados recolhidos em 1.295 administrações de Neuraceq em 1.077 indivíduos e 12 indivíduos que receberam a solução. A administração repetida em intervalos anuais revelou que não havia diferença no perfil de segurança após a primeira, segunda ou terceira administração.

Tabela de resumo das reações adversas

As reações adversas são classificadas sob o cabeçalho de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Tabela das reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso		Nevralgia Cefaleia Sensação de ardor Tremor
Vasculopatias		Hipotensão Rubores Hematoma
Doenças gastrointestinais		Diarreia Náuseas
Afeções hepatobiliares		Alteração da função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea tóxica Exantema Hiperhidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor na extremidade Desconforto no membro
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da injeção Eritema no local da injeção/aplicação	Pirexia Fadiga Sensação de calor Dor no local da punção Dor no local do cateter Hematoma no local da injeção Irritação no local da injeção Reação no local da punção Desconforto no local da injeção Calor no local da injeção
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da creatinina no sangue

A exposição à radiação ionizante está associada à indução cancerígena e a um potencial para o desenvolvimento de deficiências hereditárias. Como a dose eficaz é cerca de 5,8 mSv, quando é administrada a radioatividade total recomendada máxima de 300 MBq de florbetabeno (^{18}F), a ocorrência destas reações adversas é esperada com uma baixa probabilidade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado.

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Devido à pequena quantidade de florbetabeno (^{18}F) utilizada em cada dose, não se espera que a sobredosagem tenha efeitos farmacológicos. Em caso de administração de uma sobredosagem de radiação, a dose absorvida pelo doente deve ser reduzida quando possível através do aumento da eliminação do radionucléido do organismo por micção e defecação frequentes. Pode ser útil calcular a dose eficaz que foi aplicada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: preparações radiofarmacêuticas, sistema nervoso central,
Código ATC: V09AX06

Mecanismo de ação

O florbetabeno (^{18}F) liga-se às placas beta-amiloides no cérebro. *In vitro*, o florbetabeno (^{18}F) revela afinidade de ligação nanomolar aos fibrilos sintéticos β -amiloides e ao homogenato cerebral com doença de Alzheimer. Além disso, a ligação do florbetabeno (^{18}F) às placas β -amiloides em zonas cerebrais com doença de Alzheimer *post mortem* foi demonstrada por autorradiografia e sustentada por imunohistoquímica ou mancha de Bielschowsky, respetivamente.

A correlação quantitativa entre a absorção do florbetabeno (^{18}F) na substância cinzenta cortical e o depósito beta-amiloide nas amostras autopsiadas não foi avaliada *in vivo* em doentes em fase terminal. A ligação *in vivo* do florbetabeno (^{18}F) a outras estruturas amiloides ou outras estruturas ou recetores do cérebro permanece desconhecida.

Efeitos farmacodinâmicos

Com as baixas concentrações químicas presente em Neuraceq, o florbetabeno (^{18}F) não tem qualquer radioatividade total farmacodinâmica detetável.

Em ensaios clínicos concluídos, a absorção do florbetabeno (^{18}F) em 7 áreas corticais predefinidas do cérebro (frontal, parietal, temporal lateral e mediana, occipital, caudado, cingulado posterior/precuneus e giro cingulado anterior) e no córtex do cerebelo foi medida quantitativamente, utilizando valores padrão de absorção (VPC). Os rácios corticais dos VPC (RVPCs em relação ao córtex do cerebelo) são mais elevados nos indivíduos com doença de Alzheimer do que em voluntários saudáveis.

Eficácia clínica

Foi realizado um estudo de referência com 31 doentes em fase terminal com o objetivo de estabelecer o desempenho de florbetabeno (^{18}F) para detetar a densidade da placa neurítica cortical (inexistente ou difusa *versus* moderada ou frequente) como estabelecido pelos critérios CERAD. Os resultados do exame PET foram comparados com a densidade da placa neurítica máxima medida nas secções do giro frontal médio, giros temporal médio e superior, lobo parietal inferior, hipocampo e outras regiões do cérebro aquando da autópsia do doente. O estado cognitivo dos doentes não pôde ser determinado de forma fiável. Nos 31 indivíduos, uma avaliação da PET com ocultação realizada por 3 especialistas anónimos resultou numa maioria de 100% de sensibilidade observada (95% IC: 80,5-100%) e especificidade de 85,7% (95%CI: 67,4-100%). Numa análise *post-hoc*, a sensibilidade e especificidade da maioria da leitura visual da imagem PET a nível de indivíduo *versus* a histopatologia numa população maior (74 doentes) foram de 97,9% (95% IC: 93,8-100%) e 88,9% (95% IC: 77-100%).

A sensibilidade e a especificidade para detetar o depósito beta-amiloide de florbetabeno (^{18}F) foram ainda investigadas num estudo adicional, em que um conjunto distinto de 5 especialistas anónimos com formação eletrónica interpretou imagens de 54 indivíduos seguidos até à autópsia no estudo de referência. Os critérios da histopatologia não corresponderam aos critérios CERAD. Os resultados foram inferiores aos resultados obtidos no estudo de referência: um intervalo de sensibilidade entre 77,5% a 90% e um intervalo de especificidade entre 62,5-85,7%. A concordância entre os avaliadores utilizando valores de Kappa de Fleiss variou entre 0,68 e 0,87. Comparando os resultados do exame PET com a avaliação histopatológica recolhida em todos os indivíduos (idêntica à utilizada no estudo de referência inicial e na sua análise *post-hoc*), a sensibilidade e a especificidade lidas da maioria foram 100% (IC a 95%: 89,4-100%) e 71,4% (IC a 95%: 52,1-90,8%), respetivamente.

Num estudo longitudinal, 45 indivíduos com um diagnóstico clínico de défice cognitivo ligeiro (DCL) foram submetidos a exames PET com florbetabeno (^{18}F) no ponto base e acompanhados durante 24 meses para avaliar a relação entre as imagens com florbetabeno (^{18}F) e eventuais alterações a nível de diagnóstico. 29 (64,4%) dos doentes com DCL tiveram resultados positivos no exame PET com florbetabeno (^{18}F). Num seguimento de 24 meses, 19 (42,2%) tornaram-se casos de doença de Alzheimer. Dos 29 doentes com défice cognitivo ligeiro com uma PET positiva, 19 (65,5%) foram classificados clinicamente como casos de doença de Alzheimer passados 24 meses, comparativamente com 0 (0%) dos 16 que tiveram um resultado negativo. A sensibilidade da PET com florbetabeno (^{18}F) para mostrar a evolução de défice cognitivo ligeiro para doença de Alzheimer em 19 doentes foi de 100%, enquanto a especificidade em 26 doentes que não sofreram essa evolução foi de 61,5% (IC a 95%: 42,8-80,2%) e o rácio de probabilidade de a imagem ser positiva foi de 2,60 (1,60-4,23). O desenho deste estudo não permite calcular o risco da progressão do défice cognitivo ligeiro para uma doença de Alzheimer clínica.

Utilização auxiliar de informações quantitativas para interpretação de imagens

A fiabilidade da utilização de informações quantitativas como auxiliares na inspeção visual foi analisada num estudo clínico retrospectivo, que avaliou (i) o desempenho do diagnóstico (ou seja, sensibilidade e especificidade) da avaliação quantitativa de exames PET com florbetabeno contra a confirmação histopatológica na deteção de placas neuríticas beta-amiloides no cérebro dos doentes em fim de vida (n=81) e controlos jovens normais cognitivamente saudáveis (n=10) e (ii) a concordância entre a maioria da leitura visual de cinco leitores independentes em ocultação e avaliação quantitativa de exames PET com florbetabeno (n=386). Foram utilizados três pacotes de software com marcação CE utilizando todo o cerebelo como região de referência para estimar a carga beta-amiloide com rácios de valor normalizado de absorção (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) ou centiloides (MIMneuro v.7.1.2). Todos os exames foram alvo de um controlo de qualidade para garantir o posicionamento correto das regiões de interesse; os casos que não passaram o controlo de qualidade foram excluídos da análise (em média 2,6% dos casos analisados com o software com marcação CE). A sensibilidade e especificidade média em três pacotes de software de quantificação amiloide com marcação CE foi 95,8±1,8% e 98,1±1,4%, respetivamente. Os limiares para quantificação amiloide foram obtidos a partir de amostras com confirmação post-mortem de estado amiloide cerebral como o padrão de verdade (da coorte pivot de autópsia clínica) utilizando análise de curva com características operacionais do recetor (receiver operating characteristics, ROC). Num segundo conjunto de dados, os limiares obtidos

foram utilizados para categorizar uma coorte de teste e para comparar a avaliação quantitativa binária e leitura visual. Num conjunto de dados com qualidade controlada, a concordância média entre a leitura visual e os pacotes de software com marcação CE foi $91,2 \pm 1,7\%$ e $96,2 \pm 1,8\%$ num subconjunto onde houve consenso num grupo de leitores relativamente à avaliação visual, ou seja, todos os leitores avaliaram os exames da mesma forma.

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com florbetabeno (^{18}F) em todos os subgrupos da população pediátrica, uma vez que a doença ou situação a que se destina este medicamento em concreto só ocorre na população adulta, e o medicamento específico não representa um benefício terapêutico significativo em relação aos tratamentos existentes para os doentes pediátricos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Após uma injeção intravenosa em bólus, é atingida uma concentração de radioatividade de 2-3% da dose injetada/L no plasma, 10 minutos depois da injeção.

O florbetabeno (^{18}F) tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas ($>98,5\%$).

Absorção pelos órgãos

A absorção de radioatividade no cérebro é rápida, atingindo cerca de 6% da radioatividade injetada 10 minutos após a injeção.

Voluntários saudáveis mostram níveis relativamente baixos de retenção de florbetabeno (^{18}F) no córtex. O nível mais elevado de absorção é na ponte e noutras regiões de substância branca. Nos indivíduos com doença de Alzheimer, as regiões corticais e estriatais revelam uma absorção significativamente superior, comparativamente aos voluntários saudáveis. Nos indivíduos com doença de Alzheimer, tal como nos voluntários saudáveis, há uma retenção elevada na ponte e noutras zonas de substância branca.

A absorção foi identificada em alguns casos em estruturas extracerebrais como o rosto, o couro cabeludo e o osso. Desconhece-se a razão desta absorção, mas pode dever-se à acumulação de florbetabeno (^{18}F) ou de qualquer um dos seus metabolitos radioativos ou, ainda, à radioatividade no sangue. Por vezes, pode ser observada radioatividade total residual no seio sagital médio, provavelmente devido à presença do marcador na amostra sanguínea.

A análise biofísica da retenção de florbetabeno (^{18}F) na substância branca do cérebro humano vivo não pode ser explicada de forma definitiva. Já surgiu a hipótese de que a ligação não específica do radiofármaco à bainha de mielina contentora de lípidos pode contribuir para a retenção de substância branca.

Eliminação

O florbetabeno (^{18}F) é eliminado do plasma de indivíduos com doença de Alzheimer com uma semivida biológica média de cerca de 1 h. Não foi possível medir qualquer radioatividade no sangue em cerca de 4 horas após a injeção.

Com base em investigações *in vitro*, o florbetabeno (^{18}F) é metabolizado principalmente pelo CYP2J2 e CYP4F2.

Doze horas depois da injeção, até cerca de 30% da radioatividade injetada é excretada na urina. Pontos cronológicos para além deste período de tempo não permitiram quantificar ainda mais a radioatividade total na urina.

Semivida

O flúor (^{18}F) tem uma semivida física de 110 minutos.

Doze horas após a injeção, 98,93% da radioatividade total desapareceram; 24 horas após a injeção, 99,99% da radioatividade total desapareceram.

Compromisso da função renal/hepática

A farmacocinética em doentes com compromisso renal ou hepático não foi caracterizada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados não-clínicos não revelam qualquer risco especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida e genotoxicidade. A potencial toxicidade de 28 dias de injeções intravenosas repetidas de florbetabeno (^{18}F) foi testada em ratos e em cães, sendo o NOAEL encontrado, pelo menos, 20 vezes a dose humana máxima.

Não foram realizados estudos crónicos e de carcinogenicidade, uma vez que o medicamento não se destina a uma administração regular ou contínua.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido ascórbico
Etanol anidro
Macrogol 400
Ascorbato de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Até 10 horas desde o fim da síntese.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de qualquer condição especial de conservação.
A conservação de radiofármacos deve ser feita de acordo com os regulamentos nacionais sobre materiais radioativos.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I transparente de 15 ml, selado com uma tampa de clorobutilo e selo de alumínio.

Cada frasco multidose contém 1 a 10 ml de solução, correspondendo entre 300 a 3000 MBq à hora e data da calibração (ToC).

Como resultado das diferenças no processo de fabrico, é possível que alguns frascos para injetáveis sejam distribuídos com tampas de borracha perfuradas.

Dimensão da embalagem: um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Advertência geral

Os radiofármacos só devem ser recebidos, utilizados e administrados por pessoas autorizadas nas instalações clínicas designadas. A sua receção, armazenamento, utilização, transferência e eliminação estão sujeitos a regulamentos e/ou autorizações adequadas das entidades oficiais competentes.

Os radiofármacos devem ser preparados de modo a cumprir tanto os requisitos de segurança relativos à radiação como os de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções assépticas adequadas.

Se a integridade do frasco para injetáveis estiver comprometida, este não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser realizados de forma a minimizar o risco de contaminação do medicamento e irradiação dos técnicos. É obrigatória proteção adequada.

A administração de radiofármacos cria riscos para outras pessoas (incluindo profissionais de saúde grávidas) devido a radiação externa ou contaminação por derrame de urina, vômito, etc. Por conseguinte, devem ser tomadas medidas de proteção contra a radiação de acordo com os regulamentos nacionais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/906/001

9. DATA A PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data a primeira autorização: 20 fevereiro 2014

Data a renovação da autorização de introdução no mercado: 20 novembro 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2023

11. DOSIMETRIA

A tabela seguinte apresenta a dosimetria como calculada pelo *software* OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment = Avaliação Interna da Dose a Nível de Órgãos).

As doses estimadas de radiação absorvida pelos órgãos e tecidos encontram-se na Tabela 4, com base em dados recolhidos de voluntários saudáveis de raça caucasiana (n=17). Os cálculos da dosimetria foram adaptados a um modelo adulto (com um peso corporal de 70 kg).

Tabela 4: Radiação estimada das doses absorvidas após injeção intravenosa de Neuraceq em indivíduos caucasianos

Órgão	Dose absorvida por radioatividade total administrada [mGy/MBq]
Glândulas suprarrenais	0,0130
Cérebro	0,0125
Mama	0,0074
Vesícula biliar	0,137
Trato gastrointestinal	
Intestino grosso inferior	0,0351
Intestino delgado	0,0314
Estômago	0,0116
Intestino grosso superior	0,0382
Coração	0,0139
Rins	0,0238
Fígado	0,0386
Pulmões	0,0148
Músculos	0,00948
Ovários	0,0156
Pâncreas	0,0139
Medula óssea	0,0122
Células osteogénicas	0,0148
Pele	0,00689
Baço	0,0102
Testículos	0,00913
Timo	0,00892
Tiroide	0,00842
Bexiga	0,0695
Útero	0,0163
Restantes órgãos	0,0110
Dose eficaz (mSv/MBq)	0,0193

A dose eficaz resultante da administração de uma radioatividade total máxima recomendada de uma dose de 360 MBq para um adulto com 70 kg de peso corporal é cerca de 7,0 mSv. Se for realizada simultaneamente uma TAC no âmbito da PET, a exposição à radiação ionizante aumentará numa quantidade dependente do contexto utilizado para aquisição das imagens da TAC. Para uma radioatividade total administrada de 360 MBq, a dose de radiação típica para o órgão-alvo (cérebro) é de 4,5 mGy.

Para uma radioatividade total administrada de 360 MBq, as doses de radiação típicas para os principais órgãos, vesícula biliar, bexiga, parede do intestino grosso superior, parede do intestino grosso inferior, intestino delgado e fígado, são de 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy e 13,9 mGy, respetivamente.

12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Método de preparação

A embalagem deve ser inspecionada antes da utilização e a radioatividade deve ser medida com um activímetro.

A extração deve ser feita em condições assépticas. Os frascos para injetáveis não podem ser abertos antes da desinfeção da rolha, a solução deve ser extraída através da rolha utilizando uma seringa de dose única, equipada com uma proteção adequada e uma agulha estéril descartável, ou utilizando um sistema de aplicação automatizado autorizado. Se a integridade do frasco para injetáveis estiver comprometida, o medicamento não deve ser utilizado.

Florbetabeno (^{18}F) não deve ser diluído.

A dose é administrada por injeção intravenosa em bólus lento (6 seg/ml) seguida por uma descarga de aproximadamente 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para garantir a administração total da dose. Se o volume da injeção variar entre 0,5 e 1 ml, só devem ser utilizadas seringas de um tamanho apropriado (1 ml, e a seringa precisa de ser lavada com solução de cloreto de sódio.

A injeção de florbetabeno (^{18}F) tem de ser intravenosa para evitar irradiação, em sequência de um extravasamento local, assim como os artefactos de imagem.

Controlo de qualidade

A solução deve ser inspecionada visualmente antes de ser utilizada. Só devem ser utilizadas soluções límpidas sem partículas visíveis.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

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