

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neuraceq 300 MBq/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml süstelahust sisaldab kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal 300 MBq florbetabeeni (¹⁸F).

Iga viaali aktiivsus kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal on vahemikus 300...3000 MBq.

Fluor (¹⁸F) laguneb stabiilseks hapnikuks (¹⁸O) poolestusajaga umbes 110 minutit, eritades positronkiirgust 634 keV, millele järgneb footon-annihilatsioon kiirgusega 511 keV.

Taedaolevat toimet omavad abiained:

See ravimpreparaat sisaldab kuni 1,2 g etanooli ja kuni 33 mg naatriumi annuse kohta (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ravim on mõeldud ainult diagnostiliseks kasutamiseks.

Neuraceq on radiofarmatseutiline ravim, mis on näidustatud positronemissioontomograafia (PET) uuringul neuriitiliste beeta-amüloidnaastude avastamiseks ajus pärsitud kognitiivse funktsiooniga täiskasvanud patsientidel, kellel kahtlustatakse Alzheimeri tõbe ja teisi kognitiivse funktsiooni pärssimise põhjuseid. Neuraceq'i tuleb kasutada samaaegselt kliiniliste uuringutega.

Negatiivne leid viitab vähestele naastudele või nende puudumisele, mis tähendab, et Alzheimeri tõbe diagnoosida ei saa. Positiivse leiu tõlgendamise piirangute kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

PET-uuringut florbetabeeniga (¹⁸F) peaks tellima arst, kellel on neurodegeneratiivsete haiguste kliinilise ravi kogemus.

Neuraceq'i kujutisi võivad hinnata ainult florbetabeeniga (¹⁸F) PET-uuringu kogemusega spetsialistid. Hiljuti tehtud kompuutertomograafia (CT) uuring või magnetresonants (MR) uuring, et saada sulandunud PET-CT või PET MR kujutist, on soovitatav juhul, kui esineb kahtlus hallolluse ja hall-/valgeolluse piiri asukoha osas PET-uuringul (vt lõik 4.4 Neuraceq'i kujutise tõlgendamine).

Annustamine

Täiskasvanu jaoks on florbetabeeni (^{18}F) soovitatav annus 300 MBq. Maksimumannus ei tohi ületada 360 MBq ega olla manustamise ajal vähem kui 240 MBq. Neuraceq'i süstelahuse kogumaht peab jääma vahemikku 0,5...10 ml, kuna see tagab intravenoosseks manustamiseks vajaliku sihtaktiivsuse (300 MBq).

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanusest sõltuvat annuse kohandamist ei soovitata.

Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustus

Hoolikalt tuleb jälgida kasutatavat aktiivsust, sest need patsiendid võivad saada suurema kiirgusdoosi. Vt lõik 4.4.

Patsientide erirühmadel ei ole ravimiga ulatuslikke annusevahemiku ja annuse kohandamise uuringuid läbi viidud. Florbetabeeni (^{18}F) farmakokineetikat neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole kirjeldatud.

Lapsed

Neuraceq'i asjakohane kasutus lastel puudub.

Manustamisviis

Neuraceq on intravenoosseks ja mitmeannuselise kasutamiseks.

Florbetabeeni (^{18}F) aktiivsust tuleb mõõta radiomeetriga (annuse kalibreerija) vahetult enne süstimist.

Florbetabeeni (^{18}F) ei tohi lahjendada.

Annus manustatakse intravenoosse boolussüstena (6 s/ml), millele järgneb läbiloputamine ligikaudu 10 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega kogu annuse manustamise tagamiseks. Kui süstelahuse kogumaht jääb vahemikku 0,5...1 ml, tuleb kasutada ainult asjakohase mõõduga süstlaid (1 ml) ning süstal tuleb naatriumkloriidi lahusega läbi uhtuda (vt lõik 12).

Florbetabeeni (^{18}F) tuleb süstida veeni, et vältida kiiritust paikse ekstravasatsiooni tõttu ning kujutise artefakte.

Ülesvõtte tegemine

Kui uuringuga alustatakse ligikaudu 90 minutit pärast florbetabeeni (^{18}F) intravenooset süsti, peab PET-kujutise ülesvõtmisaeg olema 20 minutit.

Patsient peab lamama selili, pea asetatud nii, et aju keskpunkt, sh väikeaju, on PET-skanneri vaateväljas. Pea liigutamise vähendamiseks võib kasutada teipi või muid elastseid pea fiksaatoreid. Rekonstruktsioon peab sisaldama sumbumise korrigeerimist, millega saadakse transaksiaalse piksli suurused vahemikus 2,0...3,0 mm.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Individaalse kasu/riski õigustus

Iga patsiendi puhul peab kokkupuude kiirgusega olema õigustatud oodatava kasuga. Manustatud aktiivsus peab igal üksikjuhul olema nii madal kui vajaliku diagnostilise informatsiooni saamiseks võimalik.

Neerufunktsiooni kahjustus ja maksafunktsiooni kahjustus

Nendel patsientidel tuleb hoolikalt kaaluda kasu ja riski suhet, sest nad võivad saada suurema kiirgusdoosi. Florbetabeen (¹⁸F) eritub peamiselt hepatobiliaarse süsteemi kaudu ning maksakahjustusega patsientidel võib kiirgustase tõusta. Vt lõik 4.2.

Lapsed

Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2 või 5.1.

Neuraceq'i kujutiste tõlgendamine

Neuraceq'i kujutisi võivad tõlgendada ainult florbetabeeniga (¹⁸F) PET-uuringu kogemusega spetsialistid. Negatiivne kujutis viitab ajukoore beeta-amüloidnaastude harva esinemisele või puudumisele. Positiivne kujutis viitab mõõdukale või suurele tihedusele. Aju beeta-amüloid neuriitiliste naastude tiheduse hindamisel on täheldatud kujutise tõlgendamise vigu, sh valenegatiivseid ja valepositiivseid hinnanguid.

PET-kujutisi hinnatakse transaktsiaalses suunas, hallskaala abil. Tõlgendaja peab võrdlema kortikaalse hallolluse signaali intensiivsust valgeolluse signaali maksimaalse intensiivsusega. Kujutiste vaatlemisel tuleb olla süstemaatiline (joonis 1), alustades väikeaju tasandilt ning jätkates lateraalsete oimu- ja otsmikusagaratega, seejärel vaadeldes tagumist singulaatkorteksit ja kiirusagara poolkerade vahelist ala ning lõpetades kiirusagaraga.

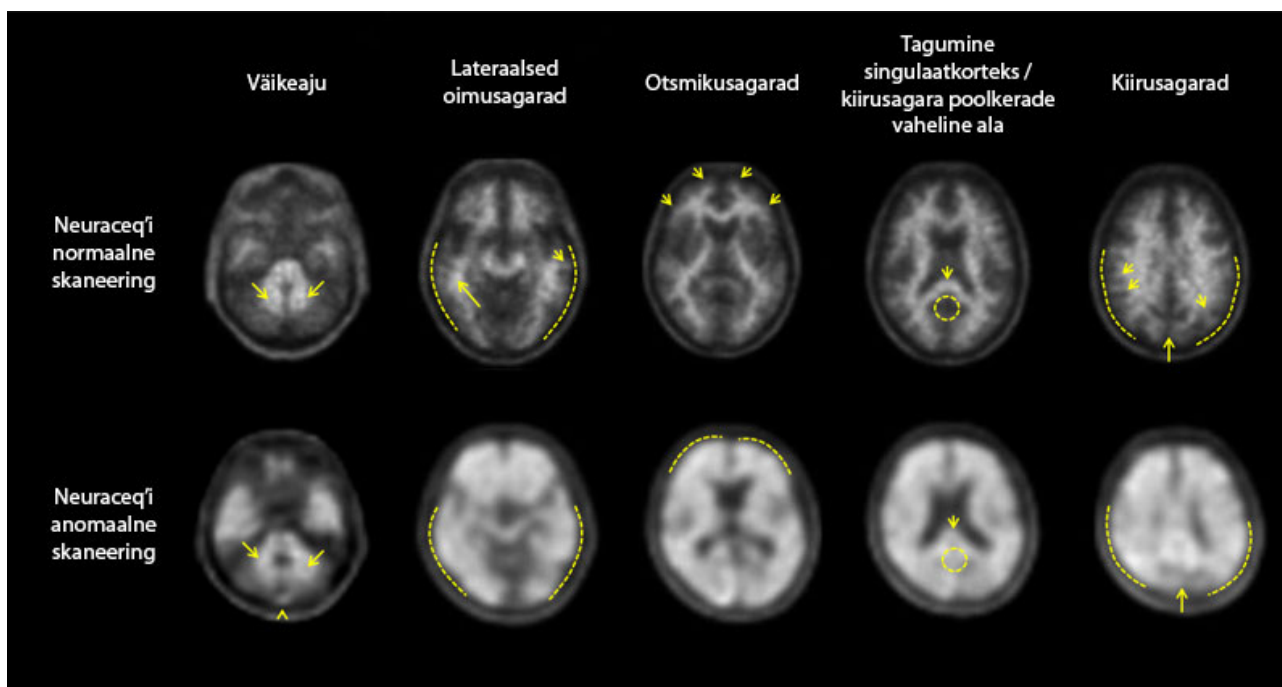
Kujutise tõlgendamisel tuleb visuaalselt võrrelda ajukoore hallolluse aktiivsust kõrvaloleva ajukoore valgeolluse aktiivsusega. Kõiki ajupiirkondi – külgmisi oimu- ja otsmikusagaraid, tagumisi singulaatsagaraid, kiirusagara poolkerade vahelist ala ning kiirusagaraid – tuleb süstemaatiliselt visuaalselt hinnata ning igale neist tuleb anda hinnang vastavalt ajukoore märgendi piirkonniti neeldumise (ingl *regional cortical tracer uptake*, RCTU) skoorile (Tabel 1).

Tabel 1. Ajukoore märgendi piirkonniti neeldumise definitsioonid (RCTU)

| RCTU skoor | Hindamise tingimused |
|--|---|
| 1 (Märgendi neeldumist ei toimu) | Märgendi neeldumine (s.t signaali intensiivsus) hallolluses on selles piirkonnas väiksem kui valgeolluses. |
| 2 (Mõõdukas märgendi neeldumine) | Märgendi neeldumine on piirkonniti [väike(sed) ala(d)] valgeolluse omaga võrdne või sellest ulatuslikum, ulatudes üle valgeolluse serva ajukoore välispiirini ning hõlmates suurema osa vastava piirkonna lõikudest. |
| 3 (Tugevalt väljendunud märgendi neeldumine) | Märgendi neeldumine on piirkonniti (ulatuslik ühtne ala) valgeolluse omaga võrdne või sellest ulatuslikum, ulatudes üle valgeolluse serva ajukoore välispiirini ning hõlmates kogu piirkonna, sh suurema osa vastava piirkonna lõikudest. |

Märkus. Ajukoores märgendi neeldumise skoori määramiseks peab leid olema tuvastatud suures osas uuritava piirkonna lõikudest.

Joonis 1. Neuraceq'i PET negatiivse florbetabeeni (¹⁸F) PET skaneeringu (ülemine rida) ja positiivse skaneeringu (alumine rida) näidised.



Visuaalse PET-kujutise hinnangu üldotsus varieerub uuritavate lõikes ning tugineb binaartulemusele (kas positiivne või negatiivne). Uuritava klassifitseerimisel „positiivseks“ või „negatiivseks“ tuginetakse BAPL skoorile (tabel 2), mis tuletatakse nelja ajupiirkonna RCTU skooridest (tabel 1).

Tabel 2. Aju amüloidnaastude kandami definitsioonid (inglbrain amyloid plaque load, BAPL)

| Hindamine | BAPL skoor | | Hindamise reegel |
|-----------------------|------------|---|---|
| Negatiivne skaneering | 1 | Kujutis ilma beeta-amüloidse ladestumiseta | RCTU skoor 1 kõigis neljas ajupiirkonnas (lateraalsed oimusagarad, otsmikusagarad, tagumine singulaarkorteks / kiirusagara poolkerade vaheline ala, kiirusagarad) |
| | 2 | Kujutis mõõduka beeta-amüloidse ladestumisega | RCTU skoor 2 ükskõik millises või kõigis neljas ajupiirkonnas ning skoori 3 puudumine neis neljas piirkonnas |
| Positiivne skaneering | 3 | Kujutis tugevalt väljendunud beeta-amüloidse ladestumisega | RCTU skoor 3 vähemalt ühes neljast ajupiirkonnast |

Kasutamise piirangud

Alzheimeri tõve või teiste kognitiivsete haiguste diagnoosi ei saa püstitada ainult positiivse kujutise toel, kuna neuroiitiliste naastude ladestumist hallolluses võib asümptomaatiliselt esineda eakatel ja mõnede neurodegeneratiivsete dementsuste korral (Alzheimeri tõbi, Lewy keha dementsus, Parkinsoni tõvega seotud dementsus).

Piirangutest kasutamisel kerge kognitiivse kahjustusega (ingl *mild cognitive impairment*, MCI) patsientidel vt lõik 5.1.

Alzheimeri tõve süvenemise või ravivastuse jälgimiseks ei ole florbetabeeni (^{18}F) efektiivsust kindlaks määratud (vt lõik 5.1)

Mõnda kujutist võib olla raske tõlgendada kujutise müra, õhenenud ajukoore ribaga ajuatroofia või kujutise hägustumise tõttu, mis võivad viia tulemuste vale tõlgendamiseni. Juhtudel, kus hallolluse asukoht või hallolluse/valgeolluse piir PET-kujutisel on ebaselge ning saadaval on hiljutised koosregistreeritud CT- või MR-uuringu tulemused, peab kujutise hindaja PET radioaktiivsuse ja hallolluse anatoomia seose väljaselgitamiseks uurima sulandatud PET-CT või PET-MR kujutist.

Ajuvälistes struktuurides, nagu nägu, peanahk ja luud, on mõningatel juhtudel täheldatud neeldumise suurenemist. Mõnikord võib täheldada jääkaktiivsust keskmises sagitaalses siinuses (vt lõik 5.2).

Pärast protseduuri

24 tunni jooksul pärast süsti tuleb hoiduda lähikontaktist imikute ja rasedatega.

Erihoiatused

See ravimpreparaat sisaldab kuni 1,5 mmol (s.t 33 mg) naatriumi annuse kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

See ravimpreparaat sisaldab kuni 15% (s.t 1,2 g, vastab 30 ml õlule või 12,5 ml veinile) etanooli (alkohol) annuse kohta. See kogus võib olla kahjulik alkoholismi all kannatajatele ning sellega tuleb arvestada rasedate või rinnaga toitvate naiste ning kõrge riskiga, nt maksahaigust või epilepsiat põdevate patsientide puhul.

Ettevaatusabinõud seoses keskkonnaohuga vt lõik 6.6.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vivo koostoimeid ei ole uuritud.

Radioaktiivsete liganditega läbiviidud seondumisuuringutes, kus kasutati laia valikut loomseid ja inimretseptoreid, ionikanaleid ja transportereid, märkimisväärset seondumist ei tuvastatud.

In vitro uuringud, kus kasutati inimese maksa mikrosoome, ei viidanud tsütokroom P450 ensüümsüsteemi inhibeerimise võimalusele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Radiofarmatseutilise ravimi manustamise planeerimisel fertiilses eas naisele tuleb kindlasti välja selgitada, kas naine on rase. Naist, kellel on menstruaalveritsus vahele jäänud, tuleb vastupidiste tõendite puudumiseni rasedaks pidada. Võimaliku raseduse kahtluse korral (kui naisel on menstruaalveritsus ära jäänud, kui periood on väga ebaregulaarne jne), tuleb rakendada alternatiivset uurimismeetodit, kus ei kasutata ioniseerivat kiirgust (kui selline uuring on olemas).

Rasedus

Rasedal naisel radionukliidprotseduuri tegemisel saab kiirgusannuse ka loode. Raseduse ajal tohib seetõttu läbi viia ainult eluliselt vajalikke uuringuid, kui oodatav kasu on palju suurem võimalikust riskist emale ja lootele.

Rasedate naistega ei ole uuringuid läbi viidud. Loomuuringuid florbetabeeni (^{18}F) reproduktiivse toime hindamiseks ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas florbetabeen (^{18}F) eritub rinnapiima. Enne radiofarmatseutilise ravimi manustamist last rinnaga toitvale emale tuleks kaaluda radionukliidi manustamise edasilükkamist seni, kuni ema on lõpetanud rinnaga toitmise, samuti tuleks kaaluda sobivaima radiofarmatseutilise ravimi valikut, arvestades aktiivsuse eritumist rinnapiima. Kui manustamist peetakse vajalikuks, tuleb rinnaga toitmine katkestada 24 tunniks ning väljalüpsstud rinnapiim ära visata.

24 tunni jooksul pärast süsti tuleb hoiduda lähikontaktist imikutega.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Neuraceq'il puudub teadaolev toime autojuhtimise ja masinate kasutamise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Neuraceq'i üldine ohutusprofiil tugineb andmetele, mis koguti 872-lt uuritavalt, kellele manustati 1090 annust Neuraceq'i ning 12-lt uuritavalt, kellele manustati kandevahend. Ühe-aastaste intervallidega korduvannuste manustamine näitas, et esimese, teise või kolmanda annustamise ohutusprofiilis erinevusi ei esinenud.

Kõrvaltoimete loend

Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); ei ole teada (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kuigi kõrvaltoimed võivad tegelikkuses ilmned alltoodust väiksema sagedusega, ei võimaldanud andmebaasi suurus esitada väiksemat esinemissagedust kui „aeg-ajalt“ ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: põletustunne, peavalu, närvivalu, värinad

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: õhetus, verevalum, hüpotensioon

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: kõhulahtisus, iiveldus

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: kõrvalekalded maksafunktsioonides

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: hüperhidroos, lööve, toksiline nahalööve

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: ebamugavustunne jäsemetes, valu jäsemetes

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: ärritus süstekohas, valu süstekohas, süste-/manustamiskoha erüteem

Aeg-ajalt: valu kateetri asukohas, ebamugavustunne süstekohas, verevalum süstekohas, süstekoha soojenemine, torkekoha reaktsioon, valu veresoone punktsioonikohas, väsimus, kuumustunne, pürektsia

Uuringud

Aeg-ajalt: vere kreatiniinisalduse tõus

Kokkupuude ioniseeriva kiirgusega on seotud vähi tekkeriskiga ja pärilike defektide võimaliku arenguga. Kuna toimiv annus on florbetabeeni (^{18}F) maksimaalse soovitatava aktiivsuse (300 MBq) manustamisel ligikaudu 5,8 mSv, on eelnimetatud kõrvaltoimete tekke tõenäosus väike.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kuna florbetabeeni (¹⁸F) kogus igas annuses on väike, ei ole üleannustamisel oodata farmakoloogilise toime avaldumist. Kiirgusannuse üleannustamise korral tuleb patsienti imendunud annust võimalusel vähendada, suurendades radionukliidi eritumist organismist sagedase urineerimise või roojamisega. Kasu võib olla manustatud tegeliku annuse kindlakstegemisest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diagnostiline radiofarmatseutikum, kesknärvisüsteem,
ATC-kood: V09AX06

Toimemehhanism

Florbetabeen (¹⁸F) seondub beeta-amüloid neuriitiliste naastudega ajus. Florbetabeen (¹⁸F) kaldub (*in vitro*) nanomolaarselt seonduma sünteetiliste beeta-amüloidfibrilide ning Alzheimeri tõvest kahjustatud aju homogenaatidega. Lisaks sellele näitasid autoradiograafilised uuringud florbetabeeni (¹⁸F) surmajärgset seondumist beeta-amüloidnaastudega Alzheimeri tõvest kahjustatud ajulõikudel. Neid leide kinnitasid immunohistokeemia või Bielschowsky värvimismeetod. Elu lõppfaasis patsientidel ei hinnatud *in vivo* kvantitatiivset korrelatsiooni florbetabeeni (¹⁸F) aju hallolluses neeldumise ning lahangu beeta-amüloidladestuste proovide vahel. Florbetabeeni (¹⁸F) *in vivo* seonduvus teiste amüloidstruktuuride või muude ajustruktuuride või retseptoritega on jätkuvalt teadmata.

Farmakodünaamilised toimed

Madala keemilise kontsentratsiooni tõttu Neuraceq'is puudub florbetabeenil (¹⁸F) tuvastatav farmakoloogiline aktiivsus.

Lõpuleviidud kliinilistes uuringutes mõõdeti kvantitatiivselt florbetabeeni (¹⁸F) neeldumist seitsmes eeldefineeritud kortikaalses ajupiirkonnas (otsmiku-, kiirusagaras, külgmises ja keskmises oimusagaras, kuklasagaras, sabatumas, tagumises singulaatkorteksis ja kiirusagara poolkerade vahelises alas ning eesmises singulaatkurrus), kasutades märgendi neeldumise standardiseeritud väärtust (ingl *standardised uptake value*, SUV). Keskmise SUV suhe ajukoos (SUVRs, võrreldes väikeajuga) oli Alzheimeri tõvega patsientidel kõrgem kui tervetel vabatahtlikel.

Kliiniline efektiivsus

Kesktes uuringus 31 elu lõppfaasis patsiendiga hinnati florbetabeeni (¹⁸F) diagnostilist toimet neuriitiliste naastude tiheduse (puudumine või harv esinemine vs mõõdukas või sage esinemine) tuvastamisel ajus vastavalt CERAD kriteeriumite alusel sätestatule. Patsiendi lahkamisel võrreldi PET tulemusi neuriitiliste naastude maksimaalse tihedusega, mõõdetuna keskmises eesmises ajukurrus, ülemistes ja keskmistes oimukurdudes, alumises parietaalsagaras, hipokampuses ja muudes ajupiirkondades. Patsientide kognitiivset staatust ei olnud võimalik usaldusväärselt mõõta. Kõigi 31 patsiendi andmete põhjal (tulemusi hindasid visuaalsel PET pimemeetodil 3 spetsialisti) oli lugemi tundlikkus 100% (95% usaldusvahemik: 80,5...100%) ja spetsiifilisus 85,7% (95% usaldusvahemik: 67,4...100%). Järelanalüüsil olid visuaalsel PET pimemeetodil loetud lugemi tundlikkuse ja spetsiifilisuse näidud võrreldes suurema populatsiooni (74 patsienti) histopatoloogiaga vastavalt 97,9% (95% usaldusintervall: 93,8...100%) ja 88,9% (95% usaldusintervall: 77...100%).

Florbetabeeni (¹⁸F) tundlikkust ja spetsiifilisust beeta-amüloidladestuste prognoosimisel uuriti põhjalikumalt ühes lisauuringus, milles 5 erinevat, elektroonilise väljaõppe saanud hindajat

tõlgendasid keskses uuringus osalenud 54 uuritava lahangujärgseid kujutisi. Histopatoloogilised kriteeriumid ei ühildunud CERAD kriteeriumitega. Tulemused olid keskse uuringu omadest madalamad: tundlikkus jäi vahemikku 77,5...90% ja spetsiifilisus vahemikku 62,5...85,7%. Hindajate vaheline nõusolek oli Fleissi kapa väärtuste põhjal vahemikus 0,68...0,87. PET skaneeringu tõlgenduste tulemuste võrdlemisel kõigilt uuritavatelt saadud kohapealse histopatoloogia hinnanguga (sama, mida kasutati esialgses keskses uuringus ja sellejärgse analüüsi hindamisel) olid valdavalt tundlikkuse ja spetsiifilisuse lugemid vastavalt 100% (95% usaldusvahemik: 89,4...100%) ja 71,4% (95% usaldusvahemik: 52,1...90,8%).

Pikaajalises uuringus tehti 45 kliiniliselt diagnoositud kerge kognitiivse häirega (ingl *mild cognitive impairment*, MCI) uuritaval algtasemel florbetabeeni (¹⁸F) PET-uuring. Seda korraldati 24 kuu pärast, et hinnata seost florbetabeeni (¹⁸F) kujutise ja diagnostilise staatuse muutuse vahel. Florbetabeeni (¹⁸F) PET-uuringu põhjal olid näidud positiivsed 64,4%-l MCI-ga patsientidest. 24 kuu järelkontrollil läks 19 uuritava (42,2%) seisund üle kliiniliseks Alzheimeri tõveks. 29-st positiivse PET-uuringu näiduga MCI-ga uuritavast 19 (65,5%) klassifitseeriti 24 kuu möödumisel kliiniliselt Alzheimeri tõvele üleläänuks; 16-st negatiivse näiduga patsiendist klassifitseeriti vastavalt 0 (0%) patsienti. Florbetabeeni (¹⁸F) uuringu tundlikkus MCI-lt Alzheimeri tõveks ülemineku tuvastamisel 19-l üleläänuks oli 100%, spetsiifilisus 26-l mitte-üleläänuks oli 61,5% (95% usaldusvahemik: 42,8...80,2%) ja positiivse tõenäosuse määr oli 2,60 (1,60...4,23). Selle uuringu ülesehitus ei võimalda hinnata MCI progresseerumise riski kliiniliseks Alzheimeri tõveks.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada florbetabeeniga (¹⁸F) läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta, kuna haigus või seisund, mille raviks spetsiifiline ravimpreparaat on näidustatud, esineb ainult täiskasvanutel ning spetsiifiline ravimpreparaat ei paku märkimisväärselt paremat ravist saadavat kasu võrreldes olemasolevate lastele suunatud ravidega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Radioaktiivsuse kontsentratsioon 2...3% süstitud annusest/l saavutatakse arteriaalses plasmas 10 minuti möödumisel veenisisesest boolussüstist.

Florbetabeen (¹⁸F) seondub ulatuslikult plasmavalkudega (> 98,5%).

Neeldumine organite lõikes

Radioaktiivsuse neeldumine ajus on kiire, ligikaudu 6% süstitud radioaktiivsusest saavutatakse 10 minutit pärast süstimist.

Tervetel kontrollrühma liikmetel ilmnas suhteliselt vähene florbetabeeni (¹⁸F) kogunemine ajukoos. Neeldumine oli kõige ulatuslikum ajusilla ja muudes valgeolluse piirkondades. Alzheimeri tõvega uuritavatel näitavad ajukoore ning juttkeha piirkonnad võrreldes kontrollrühma liikmetega märgatavalt ulatuslikumat neeldumist. Nii Alzheimeri tõvega kui kontrollrühma uuritavatel ilmnas ulatuslikku peetust ajusilla ja muudes valgeolluse piirkondades.

Neeldumist on mõnel juhul täheldatud ka ajuvälistes struktuurides, nagu nägu, peanahk ja luud. Nimetatud kogunemise põhjused on teadmata, kuid see võib olla tingitud florbetabeeni (¹⁸F) või selle mis tahes metaboliitide kogunemisest või vere radioaktiivsusest. Mõnikord võib täheldada keskmise sagitaalsinuse tegevuse jääknähte, mille tingib tõenäoliselt märgendi olemasolu verekogumis.

Florbetabeeni (¹⁸F) aju valgeollusesse kogunemise biofüüsikalist põhjust elavas inimajus ei ole võimalik täpselt seletada. Hüpotetiliselt võib radiofarmatseutikumi ebaspetsiifiline seondumine lipiide sisaldava müeliinkestaga soosida kogunemist valgeollusesse.

Eritumine

Florbetabeeni (¹⁸F) eritumiseks Alzheimeri tõvega patsientide plasmast kulub keskmise bioloogilise poolväärtusajaga ligikaudu 1 tund. Umbes 4 tunni möödumisel süstimisest ei olnud võimalik veres radioaktiivsust tuvastada.

In vitro uuringute põhjal metaboliseerub florbetabeen (¹⁸F) peamiselt CYP2J2 ja CYP4F2 vahendusel. 12 tunni möödumisel süstist on ligikaudu 30% süstitud radioaktiivsusest uriiniga eritatud. Sellest ajavahemikust hilisematel ajapunktidel ei olnud enam võimalik määrata aktiivsust uriinis.

Poolväärtusaeg

Fluor (¹⁸F) füüsiline poolväärtusaeg on 110 minutit.

Süstist 12 tunni möödumisel on lagunenud 98,93% aktiivsusest, 24 tunni möödumisel on lagunenud 99,99% aktiivsusest.

Neeru- või maksakahjustus

Farmakokineetikat neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole kirjeldatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ohutusfarmakoloogia, üksik- ja korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse tavauuringutest pärinevad mittekliinilised andmed ei ole näidanud ravimi ohtlikkust inimesele. Korduvannuse potentsiaalset toksilisust hinnati florbetabeeni 28-päevase korduva intravenoosse süstimisega rottidele ja koertele ning leiti, et täheldatavat toimet mitteavaldav tase (ingl *no observable adverse effect level*, NOAEL) on vähemalt 20 korda kõrgem maksimaalsest inimesele manustatavast annusest.

Kroonilise ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud, kuna ravimpreparaat ei ole ettenähtud regulaarseks ega pidevaks manustamiseks.

Reproduktiivsustoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Askorbiinhape
Veevaba etanool
Makrogool 400
Naatriumaskorbaat (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kuni 10 tundi alates sünteesi lõpust.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Radiofarmatseutikumide säilitamine peab olema kooskõlas radioaktiivsetele materjalidele kehtivate riiklike eeskirjadega.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ravimpreparaat tarnitakse mitmeannuselises värvitus 15 ml I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud klorobutüülist punnkorgi ja alumiiniumkattega.

Üks mitmeannuselise viaal sisaldab kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal (ToC) 1,0...10 ml lahust, mis vastab 300...3000 MBq-le.

Erinevuste tõttu tootmisprotsessis võivad mõne tarnitud viaali kummikorgid olla torkejälgedega.

Pakendi suurus: üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised hoiatused

Radiofarmatseutilisi ravimeid tohivad vastu võtta, kasutada ja manustada ainult selleks volitatud isikud selleks ette nähtud haigla tingimustes. Nende vastuvõtmine, säilitamine, kasutamine, üleandmine ja hävitamine peab vastama pädevate ametkondade poolt kehtestatud eeskirjadele ja/või asjakohastele litsentsidele.

Radiofarmatseutilisi ravimeid tuleb ette valmistada viisil, mis rahuldab nii kiirguskaitse kui ka farmatseutilise kvaliteedi nõudeid. Tuleb järgida vajalikke aseptika ettevaatusabinõusid.

Kui viaali terviklikkus on kahjustatud, ei tohi seda kasutada.

Manustamise protseduure tuleb teostada viisil, mis minimeerib ravimi saastumise ohtu ja kasutajate kiirituskahjustust. Adekvaatne varjestus on kohustuslik.

Radiofarmatseutilise ravimi manustamine on seotud välise kiirguse või uriini, okse ja muude objektidega saastumise ohuga teistele isikutele (sh rasedatele tervishoiutöötajatele). Seetõttu tuleb kasutusele võtta kohalikele seadustele vastavad kiirguskaitse ettevaatusabinõud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Piramal Imaging Limited
Langstone Technology Park
Langstone Road, Havant, Hampshire PO9 1SA
Ühendkuningriik
e-mail: GRA.Imaging@piramal.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/906/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

20.04.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

11. DOSIMEETRIA

Allolevas tabelis on toodud OLINDA (ingl *Organ Level Internal Dose Assessment* – siseannuse hindamine organite tasemel) tarkvara abil kalkuleeritud dosimeetria.

Organite löikes adsorbeeritavad eeldatavad kiirgusannused on toodud Tabel 3; andmed on kogutud europiidsetelt tervetelt vabatahtlikelt (n=17). Dosimeetria kalkulatsioonid kohandati täiskasvanu (kehakaaluga 70 kg) mudelile.

Tabel 3. Europiidsetele uuritavatele tehtud Neuraceq'i veenisese süste järgselt eeldatavalt adsorbeeritavad kiirgusannused

| Organ | Manustatud aktiivsuse kohta adsorbeeritud annus [mGy/MBq] |
|-----------------------------------|--|
| Neerupealised | 0,0130 |
| Aju | 0,0125 |
| Rinnad | 0,0074 |
| Sapipõis | 0,137 |
| Seedetrakt | |
| Jämesoole alaosa | 0,0351 |
| Peensool | 0,0314 |
| Magu | 0,0116 |
| Jämesoole ülaosa | 0,0382 |
| Süda | 0,0139 |
| Neerud | 0,0238 |
| Maks | 0,0386 |
| Kopsud | 0,0148 |
| Lihased | 0,00948 |
| Munasarjad | 0,0156 |
| Kõhunääre | 0,0139 |
| Punane luuüdi | 0,0122 |
| Osteogeensed rakud | 0,0148 |
| Nahk | 0,00689 |
| Põrn | 0,0102 |
| Munandid | 0,00913 |
| Tüümus | 0,00892 |
| Kilpnääre | 0,00842 |
| Põis | 0,0695 |
| Emakas | 0,0163 |
| Ülejäänud organid | 0,0110 |
| Efektiivne annus (mSv/MBq) | 0,0193 |

360 MBq annuse manustamisest tulenev efektiivne annus 70 kg kaaluvatel täiskasvanutel on ligikaudu 7 mSv. Kui PET-protseduuri osana tehakse samaaegselt CT-skaneering, suureneb saadava kiirguse kogus sõltuvalt kasutatava CT-skanneri seadistustest. 360 MBq aktiivsuse manustamise puhul on sihtorganisse (aju) jõudev tüüpiline kiirgusannus 4,5 mGy.

360 MBq aktiivsuse manustamisel on kriitilistesse organitesse (sapipõis, jämesoole ülaosa, jämesoole alaosa, peensool ja maks) jõudev tüüpiline kiirgusannus vastavalt 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy ja 13,9 mGy.

12. RADIOFARMATSEUTILISE PREPARAADI VALMISTAMISE JUHEND

Ettevalmistamise meetod

Enne kasutamist tuleb pakendit kontrollida ja radiomeetriga selle aktiivsust mõõta.

Lahuse väljatõmbamine viaalist tuleb teostada aseptilistes tingimustes. Viaale ei tohi avada enne viaali sulguri desinfitseerimist, lahus tuleb läbi korgi välja tõmmata steriilse ühekordselt kasutatava süstlaga, mis on ühendatud sobiva kiirguskaitsevahendiga ja ühekordselt kasutatava steriilse nõelaga, või autoriseeritud automaatse manustamissüsteemi abil. Kui viaali terviklikkus on kahjustatud, ei tohi ravimpreparaati kasutada.

Florbetabeeni (^{18}F) ei tohi lahjendada.

Annus manustatakse intravenoosse aeglase boolussüstena (6 s/ml), millele järgneb läbiloputamine ligikaudu 10 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega kogu annuse manustamise tagamiseks. Kui süstelahuse kogumaht jääb vahemikku 0,5...1 ml, tuleb kasutada ainult asjakohase mõõduga süstlaid (1 ml) ning süstal tuleb naatriumkloriidi lahusega läbi uhtuda.

Florbetabeeni (^{18}F) peab süstima intravenoosselt. Sellega välditakse nii paikse ekstravasatsiooni tulemusel tekkida võivat kiiritust, kui ka kujutiste artefakte.

Kvaliteedikontroll

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult selgeid, nähtavate osakesteta lahuseid.

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

ALLIANCE MEDICAL MOLECULAR IMAGING LTD. - GUILDFORD
Unit 19, Quadrum Park, Old Portsmouth Road, Peasmarsh, Guildford, Surrey, GU3 1LU
Ühendkuningriik

BV Cyclotron VU - AMSTERDAM
De Boelelaan 1081
1081 HV Amsterdam
Holland

CIS BIO INTERNATIONAL – NANCY
CHU de Brabois
Avenue de Bourgogne
54500 Vandoeuvre les Nancy
Prantsusmaa

CIS BIO INTERNATIONAL – NÎMES
Parc scientifique Georges Besse
180 Allée Von Neumann
30000 Nîmes
Prantsusmaa

CIS BIO INTERNATIONAL - PARIS
14 rue de la Grange aux Belles
75010 Paris
Prantsusmaa

CIS BIO INTERNATIONAL - RENNES
Centre Eugene Marquis
Rue de la Bataille Flandres Dunkerque, CS 44229
35042 Rennes
Prantsusmaa

CIS BIO INTERNATIONAL - BORDEAUX
Hôpital Xavier Arnozan
Avenue du Haut Lévêque
33600 Pessac
Prantsusmaa

Eckert & Ziegler EURO-PET Berlin GmbH - BERLIN
Max-Planck-Strasse 4
12489 Berlin
Saksamaa

PET Net Muenchen GmbH - MUNICH
Marchioninstrasse 15
81377 Munich
Saksamaa

Eckert & Ziegler EURO-PET Warszawa Sp. z o.o. - WARSAW
ul. Szeligowska 3
05-850 Szeligi

Poola

Eckert & Ziegler EURO-PET Koeln/Bonn GmbH - BONN
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Saksamaa

IBA MOLECULAR ITALY S.R.L. – MONZA
via Pergolesi, 33
20052 Monza
Itaalia

IBA MOLECULAR ITALY S.R.L. – ROME
Viale Oxford 81 (Tor Vergata)
00133 Rome
Itaalia

IBA MOLECULAR ITALY S.R.L. - UDINE
Piazzale Santa Maria della Misericordia, 15
33100 Udine
Itaalia

IBA MOLECULAR SPAIN, S.A. - SEVILLE
Thomas Alba Edison, s/n
41092 Seville
Hispaania

IBA MOLECULAR SPAIN, S.A. - MADRID
Pol. Ind. Compisa, C/ Veguillas, 2 Nave 16,
Ajalvir 28864 (Madrid)
Hispaania

Seibersdorf Labor GmbH - SEIBERSDORF
Grundstueck Nr. 482/2 EZ 98 KG
2444 Seibersdorf
Austria

BetaPlus Pharma SA - BRUSSELS
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande kuue kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne ravimi turustamise algust peab müügiloa hoidja iga liikmesriigi kohalikus raviametis kinnitama lõpliku haridusprogrammi.

Müügiloa hoidja peab tagama, et arutelu ja kokkuleppe järgselt rahvusliku raviametiga igas liikmesriigis, kus Neuracert'i turustatakse, tagatakse kõigile arstidele, kellel on kavas hakata Neuracert'i kasutama, enne selle turustamise algust ja turustamise ajal, PET kujutiste täpse ja usaldusväärse tõlgendamise eesmärgil ligipääs väljaõppeprogrammidele.

Väljaõppeprogramm peab hõlmama alltoodud võtmeteemasid.

- Alzheimeri tõvesse puutuv amüloidpatoloogia alane teave;
- asjakohane teave Neuraceq'i kui beeta-amüloidide PET märgendi kohta, sh heakskiidetud näidustused vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele, Neruaceq'i kasutuspiirangud, tõlgendusvead, ohutusteave ja kliiniliste uuringute tulemused, mis sisaldavad teavet Neuraceq'i kasutamise kohta diagnostikas;
- PET lugemise kriteeriumite ülevaade, sh kujutiste ülevaatusmeetod, tõlgendamise kriteeriumid ning lugemismetoodikat demonstreerivad kujutised;
- õppematerjalid peavad sisaldama Neuraceq'i PET demonstratsioone koos õigete PET skaneeringu tõlgendustega, mille esitaja peab olema Neuraceq-PET skaneeringute kogunud lugeja; seda tuleb pakkuda igale praktikandile enesehinnangu ning enesekvalifitseerimise eesmärgil. Väljaõpe peab kaasama piisaval hulgal selgelt positiivseid ja negatiivseid juhte ja samas ka vahepealseid juhte. Haigusjuhud peavad olema võimalusel histopatoloogilistelt kinnitatud;
- tagada tuleb koolitajate kutseoskus ja kvalifikatsioon.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Metallkarp (sinise karbiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neuraceq 300 MBq/ml süstelahus
Florbetabeen (¹⁸F)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml süstelahust sisaldab kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal 300 MBq florbetabeeni (¹⁸F).

3. ABIAINED

Askorbiinhape, veevaba etanool, makrogool 400, naatriumaskorbaat, süstevesi
Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Üks mitmeannuselise viaal
Kliendi ref

Aktiivsus: {XXX} MBq {XX} ml-s

ToC: {DDMMYYYY} {XX}h{XX} Ajatsoon

Maht: {XX} ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

Mitmeannuseline

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)



Radioaktiivne materjal.

Alliance Medical Molecular Imaging Ltd. Ühendkuningriik

BV Cyclotron VU, Holland

Cis Bio International, Nancy, Prantsusmaa

Cis Bio International, Nîmes, Prantsusmaa

Cis Bio International, Paris, Prantsusmaa

Cis Bio International, Rennes, Prantsusmaa

Cis Bio International, Pessac, Prantsusmaa

Eckert & Ziegler EURO-PET Berlin GmbH, Saksamaax

PET Net Muenchen GmbH, Saksamaax

Eckert & Ziegler EURO-PET Warszawa Sp. z o.o., Poola

Eckert & Ziegler EURO-PET Koeln/Bonn GmbH, Saksamaax

IBA Molecular Italy S.R.L., Monza, Itaalia

IBA Molecular Italy S.R.L., Rome, Itaalia

IBA Molecular Italy S.R.L., Udine, Itaalia

IBA Molecular Spain, S.A., Seville, Hispaania

IBA Molecular Spain, S.A., Madrid, Hispaania

Seibersdorf Labor GmbH, Austria

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgia

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni {PP/KK/AAAA} {XX}. {XX} {ajavöönd}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata materjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Piramal Imaging Ltd., Langstone Tech. Park, Havant PO9 1SA, UK

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Partii number

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Tinapott (ilma sinise karbita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neuraceq 300 MBq/ml süstelahus
Florbetabeen (¹⁸F)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml süstelahust sisaldab kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal 300 MBq florbetabeeni (¹⁸F).

3. ABIAINED

Askorbiinhape, veevaba etanool, makrogool 400, naatriumaskorbaat, süstevesi
Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Üks mitmeannuselise viaal

Aktiivsus: {XXX} MBq {XX} ml-s

ToC: {DDMMYYYY} {XX}h{XX} ajatsoon

Maht: {XX} ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

Mitmeannuselise

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)



Radioaktiivne materjal.

Alliance Medical Molecular Imaging Ltd. Ühendkuningriik

BV Cyclotron VU, Holland

Cis Bio International, Nancy, Prantsusmaa

Cis Bio International, Nîmes, Prantsusmaa

Cis Bio International, Paris, Prantsusmaa

Cis Bio International, Rennes, Prantsusmaa

Cis Bio International, Pessac, Prantsusmaa

Eckert & Ziegler EURO-PET Berlin GmbH, Saksamaax

PET Net Muenchen GmbH, Saksamaax

Eckert & Ziegler EURO-PET Warszawa Sp. z o.o., Poola

Eckert & Ziegler EURO-PET Koeln/Bonn GmbH, Saksamaax

IBA Molecular Italy S.R.L., Monza, Itaalia

IBA Molecular Italy S.R.L., Rome, Itaalia

IBA Molecular Italy S.R.L., Udine, Itaalia

IBA Molecular Spain, S.A., Seville, Hispaania

IBA Molecular Spain, S.A., Madrid, Hispaania

Seibersdorf Labor GmbH, Austria

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgia

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni {PP/KK/AAAA} kell {XX}.{XX} {ajavöönd}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Piramal Imaging Ltd., Langstone Tech. Park, Havant PO9 1SA, UK

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/906/001

13. PARTII NUMBER

Partii number

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Neuraceq 300 MBq/ml süstelahus
Florbetabeen (¹⁸F)
Intravenosseks kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: ToC + 6 t

4. PARTII NUMBER

Partii number

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Aktiivsus: ≤ 3000 MBq ToC-1 (vt välispakend)

6. MUU



Radioaktiivne materjal.

Alliance Medical Molecular Imaging Ltd. Ühendkuningriik

BV Cyclotron VU, Holland

Cis Bio International, Nancy, Prantsusmaa

Cis Bio International, Nîmes, Prantsusmaa

Cis Bio International, Paris, Prantsusmaa

Cis Bio International, Rennes, Prantsusmaa

Cis Bio International, Pessac, Prantsusmaa

Eckert & Ziegler EURO-PET Berlin GmbH, Saksamaax

PET Net Muenchen GmbH, Saksamaax

Eckert & Ziegler EURO-PET Warszawa Sp. z o.o., Poola

Eckert & Ziegler EURO-PET Koeln/Bonn GmbH, Saksamaax

IBA Molecular Italy S.R.L., Monza, Itaalia

IBA Molecular Italy S.R.L., Rome, Itaalia

IBA Molecular Italy S.R.L., Udine, Itaalia

IBA Molecular Spain, S.A., Seville, Hispaania

IBA Molecular Spain, S.A., Madrid, Hispaania

Seibersdorf Labor GmbH, Austria

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgia

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Neuraceq 300 MBq/ml süstelahus Florbetabeen (¹⁸F)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu teie protseduuri juhendava nuklearmeditsiini arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma nuklearmeditsiini arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Neuraceq ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Neuraceq'i võtmist
3. Kuidas Neuraceq'i kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Neuraceq'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Neuraceq ja milleks seda kasutatakse

See radiofarmatseutikum on ette nähtud kasutamiseks ainult diagnostikas.

Neuraceq sisaldab toimeainena florbetabeeni (¹⁸F).

Neuraceq'i manustatakse mäluprobleemidega inimestele, et arst saaks läbi viia teatud tüüpi ajuskaneerimise, mida nimetatakse PET-skaneeringuks. Neuraceq'iga läbi viidud PET-skaneering aitab lisaks teistele diagnostilistele aju-uuringute teie arstil välja selgitada, kas teie ajus on või ei ole beeta-amüloidnaaste. See ravim on ette nähtud kasutamiseks ainult täiskasvanutel.

Uuringu tulemusi võite arutada oma arstiga, kes teid uuringule saatis.

Neuraceq'i manustamisega on seotud vähene kokkupuude radioaktiivse kiirgusega. Teie arst ja röntgenoloog on otsustanud, et sellest radiofarmatseutilise ravimiga läbiviidavast protseduurist saadav kasu kaalub üles saadava kiirgusega kaasuvad riskid.

2. Mida on vaja teada enne Neuraceq'i võtmist

Neuraceq'i ei tohi kasutada,

- kui olete florbetabeeni (¹⁸F) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teile Neuraceq'i manustatakse, öelge oma nuklearmeditsiini arstile, kui

- teil on probleeme neerudega;
- teil on probleeme maksaga;
- olete rase või arvate end olevat rase;

- toidate rinnaga.

Lapsed ja noorukid

Neuraceq ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja noorukitel vanuses alla 18 eluaasta.

Muud ravimid ja Neuraceq

Teatage oma nukleaarmeditsiini arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kuna need võivad segada kujutiste tõlgendamist.

Rasedus ja imetamine

Te peate nukleaarmeditsiini arstile enne Neuraceq'i manustamist ütlema, kui te võite olla rase või kui teil on menstruatsioon vahele jäänud või kui te imetate last. Mis tahes kahtluse korral on oluline konsulteerida protseduuri juhendava nukleaarmeditsiini arstiga.

Kui te olete rase

Nukleaarmeditsiini arst manustab seda ravimit teile raseduse ajal ainult siis, kui sellest eeldatav kasu ületab kaasuvad riskid.

Kui te toidate rinnaga

Te peate katkestama imetamise 24 tunniks pärast ravimi süstimist. Selle aja jooksul tuleb rinnapiim välja lüpsata ja väljalüpsatud rinnapiim ära visata. Imetamise jätkamise osas tuleb lähtuda protseduuri juhtiva nukleaarmeditsiini arsti nõuannetest.

Kui te olete rase või imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Neuraceq'il puudub teadaolev toime autojuhtimise ja masinate kasutamise võimele.

Neuraceq sisaldab etanooli ja naatriumaskorbaati

- See ravim sisaldab kuni 15% (s.t 1,2 g, vastab 30 ml õlule või 12,5 ml veinile) etanooli (alkohol) annuse kohta. See kogus võib olla kahjulik alkoholismi all kannatajatele ning sellega tuleb arvestada rasedate või rinnaga toitvate naiste ning kõrge riskiga, nt maksahaigust või epilepsiat põdevate patsientide puhul.
- See ravim sisaldab kuni 1,5 mmol (s.t 33 mg) naatriumi annuse kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

3. Kuidas Neuraceq'i kasutatakse

Radiofarmatseutiliste ravimite kasutamine, käsitsemine ja hävitamine on seadusega väga rangelt reglementeeritud. Neuraceq'i tohib kasutada ainult spetsiaalselt selleks ettenähtud kontrollitud alal. Seda ravimit tohivad käsitseda ja teile manustada ainult selle ohutuks kasutamiseks spetsiaalse väljaõppe ja kvalifikatsiooni saanud oskustöölised. Need isikud tagavad ravimi ohutu kasutamise ja hoiavad teid toimuvaga kursis.

Annus

Protseduuri juhendav nukleaarmeditsiini arst otsustab, millist Neuraceq'i annust teile manustada. See on alati väikseim annus, mis tagab soovitud teabe saamise.

Täiskasvanutel on soovitatav manustatav kogus üldjuhul 300 MBq piires (megabekrell, radioaktiivsust väljendav mõõtühik).

Neuraceq'i manustamine ja protseduuri läbiviimine

Neuraceq'i manustatakse veenisisesse (intravenoosse) süstena, millele järgneb läbiloputamine naatriumkloriidi lahusega kogu annuse manustamise tagamiseks.

Arstile vajaliku skaneerimise teostamiseks piisab ühest süstist.

Protseduuri kestus

Aju skaneeritakse tavaliselt 90 minuti möödumisel Neuraceq'i manustamisest. Teie nuklearmeditsiini arst teavitab teid protseduuri tavakestvusest.

Pärast Neuraceq'i manustamist

24 tunni jooksul pärast süsti tuleb hoiduda igasugusest lähikontaktist väikelaste ja rasedatega.

Nuklearmeditsiini arst teavitab teid, kui te peaksite pärast selle ravimi saamist kasutama mingeid erilisi ettevaatusabinõusid. Kui teil on mis tahes küsimusi, võtke palun ühendust oma nuklearmeditsiini arstiga.

Kui teile manustati Neuraceq'i rohkem kui ette nähtud

Üleannustamine ei ole tõenäoline, sest te saate Neuraceq'i ainult ühekordses annuses, mida protseduuri juhendav nuklearmeditsiini arst väga täpselt kontrollib.

Kuid igal juhul saate te üleannustamise korral asjakohast ravi. Protseduuri juhendav nuklearmeditsiini arst võib rakendada meetmeid teie uriini- ja roojaerituse suurendamiseks, kuna see aitab radioaktiivsusel teie organismist eemalduda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu teie protseduuri juhendava nuklearmeditsiini arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed on muuhulgas järgmised:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Süstekoha reaktsioonid: süstekoha ärritus, valu süstekohas, naha punetus süstekohas (süste-/manustamiskoha erüteem)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Põletav tunne, peavalu, neuralgia (intensiivne, tavaliselt hootine, piki närvi kiirgav valu), treemor (tahtmatud värinad)
- Veresooneid: õhetus (äkiline näo ja/või kaela punetus), hematoom (verevalum, sinine plekk), hüpotensioon (madal vererõhk)
- Kõhupiirkond: kõhulahtisus, iiveldus (süda paha)
- Maks: kõrvalekalded maksafunktsioonides
- Nahk: hüperhidroos (liigne higistamine), lööve, toksiline nahalööve (äge nahalööve leetritesarnase erüteemiga, millega võivad kaasneda ka villid ja haavandid)
- Lihased ja luud: ebamugavustunne jäsemetes, valu jäsemetes

- Süstekoha reaktsioonid: valu ja ebamugavustunne süstekoha ümbruses, verevalum süstekohas (sinised plekid süstkohal), süstekoha soojenemine, väsimus, kuumustunne, püreeksia (kehatemperatuuri tõus, palavik)
- Kõrvalekalded vereanalüüsis: kreatiniinisalduse tõus veres (neerufunktsiooni aeglustumine)

See radiofarmatseutiline ravim edastab madala koguse ioniseeritud kiirgust, mida seostatakse vähese kasvaja ja kaasasündinud väärarengute tekkeriskiga.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Neuraceq'i säilitada

Teie ei pea seda ravimit säilitama. Seda ravimit säilitatakse vastava spetsialisti vastutusel selleks ette nähtud ruumis. Radiofarmatseutikume säilitatakse vastavalt radioaktiivse materjali käitlemise kehtivale kohalikule seadusandlusele.

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult spetsialistile:

- Neuraceq'i ei tohi kasutada pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbile, kaitseplaadi etiketile või viaali etiketile pärast „Kõlblik kuni“.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Neuraceq sisaldab

- Toimeaine on florbetabeen (^{18}F). Üks ml süstelahust sisaldab kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal 300 MBq florbetabeeni (^{18}F).
- Teised koostisosad on askorbiinhape, veevaba etanool, makrogool 400, naatriumaskorbaat ja süstevesi (vt lõik 2 „Neuraceq sisaldab etanooli ja naatriumaskorbaati“).

Kuidas Neuraceq välja näeb ja pakendi sisu

Neuraceq on selge, värvitu süstelahus. See tarnitakse mitmeannuselises värvitus 15 ml I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud klorobutüülist punnkorgi ja alumiiniumkattega.

Üks mitmeannuselise viaal sisaldab kalibreerimise kuupäeval ja kellaajal 1,0...10 ml lahust, mis vastab 300...3000 MBq florbetabeenile (^{18}F).

Pakendi suurus: 1 viaal.

Müügiloa hoidja

Piramal Imaging Limited
Langstone Technology Park
Langstone Road, Havant, Hampshire PO9 1SA
Ühendkuningriik
e-mail: GRA.Imaging@piramal.com

Tootja

Alliance Medical Molecular Imaging Ltd.
Unit 19, Quadrum Park, Old Portsmouth Road
Peasmarsh, Guildford, Surrey, GU3 1LU

Ühendkuningriik

BV Cyclotron VU
De Boelelaan 1081
1081 HV Amsterdam
Holland

Cis Bio International
CHU de Brabois
Avenue de Bourgogne
54500 Vandoeuvre les Nancy
France

Cis Bio International
Parc scientifique Georges Besse
180 Allée Von Neumann
30000 Nîmes
Prantsusmaa

Cis Bio International
14, rue de la Grange aux Belles
75010 Paris
Prantsusmaa

Cis Bio International
Centre Eugene Marquis
Rue de la Bataille Flandres Dunkerque, CS 44229
35042 Rennes
Prantsusmaa

Cis Bio International
Hôpital Xavier Arnoz
Avenue du Haut Lévêque
33600 Pessac (Bordeaux)
Prantsusmaa

Eckert & Ziegler EURO-PET Berlin GmbH
Max-Planck-Strasse 4
12489 Berlin
Saksamaa

PET Net Muenchen GmbH
Marchioninstrasse 15
81377 Munich
Saksamaa

Eckert & Ziegler EURO-PET Warszawa Sp. z o.o.
ul. Szeligowska 3
05-850 Szeligi
Poola
Eckert & Ziegler EURO-PET Koeln/Bonn GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Saksamaa

IBA Molecular Italy S.R.L
via Pergolesi, 33

20052 Monza
Itaalia

IBA Molecular Italy S.R.L.
Viale Oxford 81 (Tor Vergata)
00133 Rome
Itaalia

IBA Molecular Italy S.R.L.
Piazzale Santa Maria della Misericordia, 15
33100 Udine
Itaalia

IBA Molecular Spain, S.A.
Thomas Alba Edison, s/n
41092 Seville
Hispaania

IBA Molecular Spain, S.A.
Pol. Ind. Conpisa,
C/ Veguillas - 2 Nave 16,
Ajalvir 28864 (Madrid)
Hispaania

Seibersdorf Labor GmbH
Grundstueck Nr. 482/2 EZ 98 KG
2444 Seibersdorf
Austria

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Neuraceq'i täielik ravimi omaduste kokkuvõte on esitatud eraldi dokumendina ravimi pakendis, eesmärgiga pakkuda tervishoiutöötajale selle radiofarmatseutilise ravimi manustamise ja kasutamise kohta täiendavat teaduslikku ja praktilist teavet. Palun tutvuge ravimi omaduste kokkuvõttega {ravimi omaduste kokkuvõte peab olema karki lisatud}.

IV LISA

**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBA(DE) TINGIMUSTE MUUTMISE
ALUSED**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet florbetabeeni (^{18}F) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised.

^{18}F -florbetabeeni väga lühikese poolväärtusaja tõttu (ca 110 minutit) on selle ühendi luudes neeldumise kliiniline olulisus tõenäoliselt piiratud ja üldiselt seotud riskitasemega, mis on võrreldav ravimi normaalse bioloogilise jaotumisega kudedes. Kuid mittespetsiifilisest näo "luudes neeldumisest" tulenev väär signaal positronemissioontomograafia (PET) uuringul võib põhjustada kujutise ebaõiget tõlgendamist. Seega, arvestades esitatud uuringuandmeid, spontaanseid kõrvaltoime teatise ja ravimirühmale omase toime suurt tõenäosust, tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.4 ja 5.2 uuendada ja lisada vastav ohtusalane teave.

Seega, arvestades läbivaadatud perioodilises ohutusaruandes esitatud andmeid, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et florbetabeeni sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteabesse tuleb teha vastavad muudatused.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Florbetabeeni (^{18}F) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et florbetabeeni (^{18}F) sisaldava(te) ravimpreparaadi(ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks juhul, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib müügiloa (müügilubade) tingimusi muuta.