

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neuraceq 300 MBq/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Millilitra injektionestettä sisältää 300 MBq florbetabeenia (¹⁸F) kalibraatiopäivänä ja -hetkellä.

Aktiivisuus lääkepulloa kohti on 300 MBq – 3000 MBq kalibraatiopäivänä ja -hetkellä.

Fluori (¹⁸F) hajoaa stabiiliksi hapeksi (¹⁸O) tuottaen 634 keV positronisäteilyä, minkä jälkeen vapautuu 511 keV fotonin annihilaatiosäteilyä. Puoliintumisaika on noin 110 minuuttia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 1,2 g etanolia ja korkeintaan 33 mg natriumia annosta kohti (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Neuraceq on radiofarmaseuttinen valmiste, joka on tarkoitettu aikuispotilaiden aivojen β-amyloidia sisältävien neuriittiplakkien tiheyden positroniemissiotomografiakuvantamiseen (PET), kun potilaalla on kognitiivinen häiriö ja häntä arvioidaan Alzheimerin taudin tai muun kognitiivisen häiriön syyä havaitsemiseksi. Neuraceqia tulee käyttää yhdessä kliinisen arvioinnin kanssa.

Negatiivinen kuvantamistulos tarkoittaa plakkien vähäisyyttä tai puuttumista, mikä viittaa siihen, että kyseessä ei ole Alzheimerin tauti. Katso positiivisen tuloksen tulkinnan rajoituksista kohdista 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Florbetabeeni (¹⁸F)-PET-kuvauksen tulisi tehdä neurodegeneratiivisten sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin lähetteen perusteella. Vain florbetabeeni (¹⁸F)-PET-kuvien tulkintaan koulutetun henkilön tulisi tulkita Neuraceq-kuvantamistuloksia.

Jos PET-kuvassa harmaan aineen sijainnista ja harmaan ja valkean aineen rajasta on epävarmuutta, suositellaan että tuoreen potilaasta samanaikaisesti otetun tietokonetomografia (TT)-tai magneetti (MR) -kuvan kanssa tehdään yhdistetty PET-TT- tai PET-MR -kuva (ks. kohta 4.4).

Annostus

Suosittelut aktiivisuus aikuiselle on 300 MBq florbetabeenia (¹⁸F). Antohetkellä annoksen tulisi olla korkeintaan 360 MBq ja vähintään 240 MBq. Neuraceqin annos voi vaihdella välillä 0,5–10 ml, jolla saavutetaan haluttu radioaktiivisuus 300 MBq laskimoon annon aikana.

Erityisryhmät

Iäkkäät henkilöt

Annoksen muuttaminen iän perusteella ei ole tarpeen.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annettavan radioaktiivisuuden määrä on harkittava tarkoin, sillä näiden potilaiden säteilyaltistus voi olla tavallista suurempi (ks. kohta 4.4).

Kattavia annos-vastetutkimuksia tai annoksen muuttamisen tarvetta selvittäviä tutkimuksia normaaliväestössä ja erityisryhmissä ei ole tehty. Florbetabeenin (¹⁸F) farmakokinetiikkaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä ei ole selvitetty.

Pediatriset potilaat

Neuraceqilla ei ole käyttöaihetta lapsille.

Antotapa

Neuraceq annetaan laskimoon useita annoksia varten.

Florbetabeenin (¹⁸F) aktiivisuus tulee mitata annosmittarilla (annoskalibraattorilla) juuri ennen injeksiota.

Neuraceq-valmistetta ei saa laimentaa.

Annos annetaan hitaana bolusinjektiona laskimoon (6 s/ml), minkä jälkeen laskimo huuhdellaan noin 10 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta, millä varmistetaan koko annoksen pääsy elimistöön. Jos injektiomäärä on 0,5 ja 1 ml:n välillä, vain sopivan kokoisia ruiskuja (1 ml) saa käyttää ja ruisku tulee huuhdella natriumkloridiliuoksella (ks. kohta 12).

Florbetabeeni (¹⁸F)-injektio täytyy antaa laskimoon, jotta vältetään paikallisen ekstravasaation aiheuttama ärsytys sekä kuvantamisartefaktat.

Kuvantaminen

20 minuutin PET-kuvantaminen aloitetaan noin 90 minuutin kuluttua florbetabeeni (¹⁸F) -injektiosta. Potilaan tulee maata selällään pää asetettuna siten, että aivot, myös pikkuaiivot, ovat keskellä PET-kuvauskenttää. Pään liikkumista voidaan vähentää käyttämällä teippiä tai muuta joustavaa sidettä. Rekonstruktioon kuuluu vaimennuskorjaus, jotta saataisiin transaksiaalinen pikselikoko 2,0 ja 3,0 mm.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yksilöllinen hyöty-riskisuhteen arviointi

Jokaisen potilaan osalta säteilyaltistus on perusteltava siitä todennäköisesti saatavalla hyödyllä. Annettavan aktiivisuuden tulisi aina olla pienin mahdollinen määrä, jolla saadaan vaadittava diagnostinen tieto.

Munuaisten vajaatoiminta ja maksan vajaatoiminta

Hyödyn ja haitan suhde tulee arvioida tarkoin näiden potilaiden osalta, sillä säteilyaltistus saattaa olla suurentunut. Florbetabeeni (¹⁸F) erittyy pääasiassa maksan ja sapen kautta, ja maksan vajaatoimintaa sairastavien säteilyaltistus voi olla suurentunut (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Käytöstä lapsille, katso kohdat 4.2 tai 5.1.

Neuraceq-kuvien tulkinta

Vain henkilön, joka on koulutettu tulkitsemaan florbetabeeni (^{18}F):n avulla tehtyjä PET-kuvia, tulisi tulkita Neuraceq-kuvantamistuloksia. Negatiivinen kuvantamistulos osoittaa, että kortikaalisia β -amyloidiplakkeja on vähän tai ei lainkaan. Positiivinen kuvantamistulos osoittaa, että β -amyloidiplakkeja on kohtalaisesti tai runsaasti. Virheitä kuvan tulkinnassa, mukaan lukien väärää negatiivisia ja väärää positiivisia, on esiintynyt arvioitaessa aivojen neuriittisten β -amyloidiplakkien tiheyttä.

PET-kuvat luetaan transaksiaalisesti harmaata skaalaa käyttäen. Tulkitsijan tulee verrata kortikaalisen harmaan aineen signaalin intensiteettiä maksimaaliseen valkean aineen intensiteettiin. Kuvia tarkastellaan systemaattisesti (kuva 1) aloittaen pikkuaivojen tasolta ja edeten lateraalisten temporaalisten lohkojen ja frontaalilohkojen alueelle, sitten takimmaisen pihtipoimun ja precuneuksen alueelle ja lopuksi parietaalilohkoon.

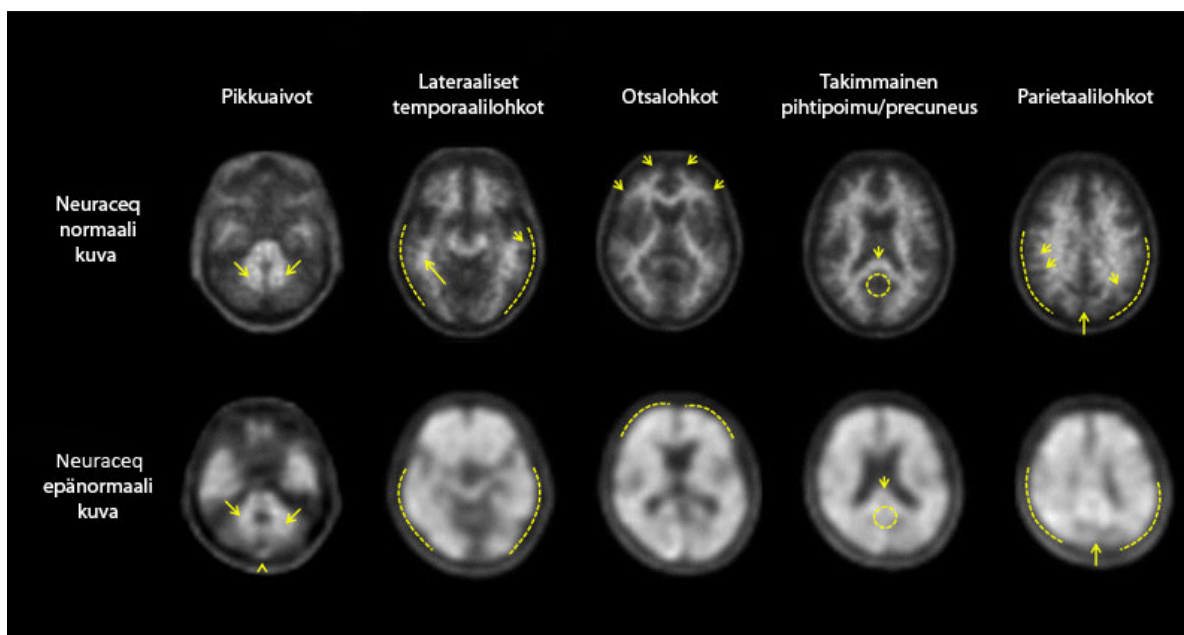
Kuvien tulkinta tehdään vertaamalla kortikaalisen harmaan alueen aktiivisuutta silmämääräisesti läheisen kortikaalisen valkean aineen aktiivisuuteen. Kukin aivoalue, lateraalinen, temporaalinen, frontaalinen, takimmainen pihtipoimu ja precuneus sekä temporaalilohko arvioidaan järjestelmällisesti silmämääräisesti ja pisteytetään alueellisen kortikaalisen kertymisen (RCTU)-asteikon mukaisesti (Taulukko 1).

Taulukko 1: Alueellisen kortikaalisen merkkiaineen kertymisen määritelmät (RCTU)

Alueellisen kortikaalisen merkkiaineen kertymisen pisteytys	Arvioinnin perusteet
1 (Ei merkkiainetta)	Merkkiaineen kertyminen (eli signaalin voimakkuus) alueen harmaan aineen alueella on vähäisempää kuin valkeassa aineessa.
2 (Kohtalainen määrä merkkiainetta)	Pienillä alueilla merkkiainetta saman verran tai enemmän kuin valkeassa aineessa: ulottuu yli valkoisen aineen rajan aivokuoren ulkoreunaan saakka, useimmissa kunkin alueen leikkeissä.
3 (Huomattava määrä merkkiainetta)	Laajoilla, yhtenäisillä alueilla merkkiainetta saman verran tai enemmän kuin valkeassa aineessa ja ulottuen uloimpaan aivokuoreen, koko alueella ja suurimmassa osassa kunkin alueen leikkeitä.

Huomaa: Merkkiaineen korteksiin kertymisen pisteyttämiseksi löydöksen on oltava nähtävissä suurimmassa osassa kyseiseltä alueelta otetuissa leikkeissä.

Kuva 1: Neuraceq PET-kuvia, joissa on esimerkkejä negatiivisista florbetabeeni (¹⁸F)-PET-kuvista (ylärivi) ja positiivisista kuvista (alarivi).



Kokonaisuutena silmämääräinen PET-kuvan arviointi on tapauskohtainen ja perustuu kaksijakoiseen arvioon "positiivinen" tai "negatiivinen". Henkilö määritellään "positiiviseksi" tai "negatiiviseksi" sen mukaan mikä on aivojen amyloidiplakkeja mittaavan BAPL-asteikon lukema (Taulukko 2), mikä perustuu RCTU-pisteisiin neljältä aivojen alueelta (Taulukko 1).

Taulukko 2: Määritelmät aivojen amyloidiplakkimäärästä (Brain amyloid plaque load, BAPL)

Arvio	BAPL asteikko		Arvioinnin perusteet
Negatiivinen kuva	1	Kuva, jossa ei ole β -amyloidikertymiä	RCTU-pisteytys 1 kullakin neljällä aivoalueella (lateraalinen temporaalilohko, otsalohko, takimmainen pihtipoimu/precuneus, parietaalilohko)
Positiivinen kuva	2	Kuva, jossa on kohtalainen määrä β -amyloidikertymiä	RCTU-pisteytys 2 yhdellä tai kaikilla 4 aivoalueella, eikä yhtään pisteytystä 3 millään näistä neljästä alueesta
	3	Kuva, jossa on huomattava määrä β -amyloidikertymiä	RCTU-pisteytys 3 vähintään yhdellä 4 aivoalueesta

Käytön rajoitukset

Positiivinen tulos ei yksinään vahvista Alzheimerin taudin tai muun kognitiivisen häiriön diagnoosia, sillä neuriittiplakkikertymiä harmaassa aineessa voi esiintyä oireettomilla iäkkäillä sekä joidenkin neurodegeneratiivisten dementioiden yhteydessä (Alzheimerin tauti, Lewyn kappale -dementia, Parkinsonin tautiin liittyvä dementia).

Käytön rajoituksista, kun potilaalla on lievää kognition heikentymistä, ks. kohta 5.1.

Florbetabeenin (¹⁸F) tehoa Alzheimerin taudin kehittymisen ennustamisessa tai apuna hoitovasteen määrittelyssä ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1).

Joitakin kuvia voi olla vaikea tulkita johtuen kuvan kohinasta, atrofiasta ja aivokuorinahan ohenemisesta tai kuvan epätarkkuuksista, mikä voi johtaa tulkintavirheisiin. Jos PET-kuvalla ei saada varmuutta harmaan aineen sijainnista ja harmaan ja valkean aineen rajasta, ja PET-kuvauksen yhteydessä otettu äskettäinen TT- tai MR-kuva on saatavilla, tulkitsijan tulisi tutkia yhdistettyä PET-TT tai PET-MR kuvaa PET-kuvassa näkyvän radioaktiivisuuden ja harmaan alueen anatomian suhteen tarkentamiseksi.

Suurempaa imeytymistä on havaittu joissain tapauksissa sellaisissa ekstraserebraalisissa rakenteissa kuin kasvot, päänahka ja luu. Jäännösaktiivisuutta voidaan joskus havaita keskinuoliveriviemärin kohdalla (katso kohta 5.2).

Kuvauksen jälkeen

Läheistä kontaktia pienten lasten ja raskaana olevien naisten kanssa on rajoitettava 24 tuntia injektion jälkeen.

Erityisvaroitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää 33 mg natriumia per annos, joka vastaa 1,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 15 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enimmillään 1,2 g per annos, mikä vastaa 30 ml olutta tai 12,5 ml viiniä per annos.

Haitallinen alkoholismissa.

Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Varotoimenpiteet ympäristövaarojen varalta, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vivo-interaktiotutkimuksia ei ole tehty.

Radioligandin sitoutumistutkimuksissa, joissa tutkittiin useita eläinten ja ihmisten reseptoreita, ei todettu merkittävää sitoutumista ionikanaviin ja transporttereihin.

In vitro-tutkimuksissa ei havaittu sytokromi P450-entsyymijärjestelmää estävää vaikutusta ihmisen maksan mikrosomeissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Jos radiofarmaseuttista valmistetta aiotaan antaa hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, on tärkeää selvittää raskauden mahdollisuus. Kuukautisten jäädessä väliin on aina oletettava, että nainen on raskaana, kunnes toisin todistetaan. Jos raskauden mahdollisuus on epäselvä (kuukautiset ovat jääneet väliin tai kuukautiskierto on hyvin epäsäännöllinen, jne.), potilaalle tulee tarjota mahdollisia vaihtoehtoisia menetelmiä, joissa ei käytetä ionisoivaa säteilyä.

Raskaus

Raskaana olevalle naiselle tehdyt radionukliditoimenpiteet altistavat myös sikiön säteilylle. Siksi raskaana oleville tehdään vain välttämättömiä tutkimuksia, joiden todennäköinen hyöty arvioidaan äitiin ja sikiöön kohdistuvia riskejä suuremmaksi.

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty tutkimuksia. Florbetabeenin (¹⁸F) vaikutusta lisääntymiseen ei ole tutkittu eläintutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö florbetabeeni (¹⁸F) äidinmaitoon. Ennen kuin annetaan radiofarmaseuttista lääkeainetta imettävälle äidille, tulee harkita voiko radionuklidin antamista viivästyttää siihen asti että äiti on lopettanut imettämisen, ja mikä on sopivin radiofarmaseuttinen lääke ajatellen erittymistä äidinmaitoon. Jos lääkkeen antamista pidetään tarpeellisena, imettäminen on lopetettava 24 tunniksi ja sinä aikana erittynyt maito hävitettävä.

Läheistä kontaktia pikkulasten kanssa on rajoitettava 24 tunnin ajan injektion jälkeen.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Neuraceqilla ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Neuraceqin haittavaikutustiedot perustuvat tietoihin 1 295:sta Neuraceqin antokerrasta 1 077 henkilölle ja vehikkelin antamisesta 12 henkilölle. Toistuva anto vuoden väliajoin on osoittanut, että turvallisuusprofiilissa ei esiintynyt eroja ensimmäisen, toisen tai kolmannen annon jälkeen.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset ilmoitetaan esiintymisyleisyyden mukaan seuraavia käsitteitä käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen
<u>Hermosto</u>		Neuralgia Päänsärky Polttava tunne Vapina
<u>Verisuonisto</u>		Hypotensio Kuumat aallot (punastuminen) Hematooma
<u>Ruoansulatuselimistö</u>		Ripuli Pahoinvointi
<u>Maksa ja sappi</u>		Maksan toiminnan häiriö
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>		Toksinen ihottuma Ihottuma Liikahikoilu
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>		Epämukava tunne tai kipu raajoissa

<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Injektiokohdan kipu Ihon punoitus injektiokohdassa	Kuume Väsytys Kuumotuksen tunne Kipu verisuonen läpäisykohdassa Katetrin kohdan kipu Injektiokohdan mustelma Injektiokohdan ärsytys Pistoskohdan reaktio Injektiopaikan epämukava tunne Injektiokohdan kuumotus
<u>Tutkimukset</u>		Suurentunut veren kreatiniini

Ionisoivalle säteilylle altistuminen on yhteydessä syövän induktioon ja perinnöllisten sairauksien riskin lisääntymiseen. Koska efektiivinen annos on noin 5,8 mSv kun annetaan suurin suositeltu määrä 300 MBq florbetabeenia (¹⁸F), näiden haittavaikutusten esiintymisen todennäköisyys on pieni.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kussakin annoksessa on vain pieni määrä florbetabeenia (¹⁸F), joten yliannostus ei todennäköisesti aiheuta farmakologisia vaikutuksia. Jos potilaalle annetaan yliannos säteilyä, elimistöön imeytyvä annosta on mahdollisuuksien mukaan pienennettävä tehostamalla radionuklidin eliminaatiota tiheästi tapahtuvan virtsaamisen ja ulostamisen avulla. Annetun tehokkaan annoksen arvioinnista voi olla hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, keskushermosto; ATC-koodi: V09AX06

Vaikutusmekanismi

Florbetabeeni (¹⁸F) sitoutuu neuriittisiin β-amyloidiplakkeihin aivoissa. *In vitro* florbetabeeni (¹⁸F) sitoutuu nanomolaarisina pitoisuuksina synteettisiin β-amyloidisäikeisiin ja Alzheimer-potilaiden aivohomogenaattiin. Lisäksi florbetabeenin (¹⁸F) sitoutuminen β-amyloidiplakkeihin on osoitettu autoradiografialla Alzheimer-potilaiden ruumiinavauksissa saaduissa aivonäytteissä, ja löydöksiä tukevat immunohistokemiallisesti ja Bielschowsky-värjäyksellä saadut tulokset.

In vivo ei arvioitu kvantitatiivista korrelaatiota saattohoitopotilaiden kortikaalisesta harmaasta aineesta mitatun florbetabeenin (¹⁸F) sitoutumisen ja obduktiosta saatujen näytteiden β-amyloidikerrostuman välillä. Florbetabeenin (¹⁸F) *in vivo* -sitoutumista muihin amyloidirakenteisiin tai muihin aivojen rakenteisiin tai reseptoreihin ei tunneta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Neuraceqin sisältämällä pienillä florbetabeenin (¹⁸F) pitoisuuksilla ei ole havaittavaa farmakodynaamista vaikutusta.

Päätyneissä kliinisissä tutkimuksissa mitattiin kvantitatiivisesti florbetabeenin (¹⁸F) kertymistä seitsemälle ennalta määritellylle kortikaaliselle alueelle (frontaalialue, parietaalialue, lateraalinen ja mediaalinen temporaalialue, oksipitaalinen alue, häntätumake, posteriorinen cingulatum ja precuneus, anteriorinen gyrus cingulatum) ja pikkuaivojen korteksiin käyttäen vakioituja kertymäärovoja (standardized uptake values, SUV). Kortikaaliset SUV-suhteet (SUVR, suhteessa pikkuaivojen korteksiin) ovat suurempia Alzheimer-potilailla kuin terveillä vapaaehtoisilla.

Kliininen teho

31 saattohoitopotilaalle tehdyssä avaintutkimuksessa haluttiin selvittää florbetabeenin (¹⁸F) diagnostinen hyöty ja kortikaalisten neuriittisten plakkien tiheys (ei lainkaan tai vähäinen vs. kohtalainen tai suuri) CERAD-kriteerien mukaisesti. PET-tuloksia verrattiin maksimaaliseen neuriittisten plakkien tiheyteen, jotka mitattiin aivojen keskimmaisessa otsalohkopoimussa, ylimmässä ja keskimmaisessa ohimolohkopoimussa, alemmassa parietaalilohkossa, hippokampuksessa ja muilla alueilla potilaan ruumiinavauksessa. Tutkimushenkilöiden kognitiivista statusta ei voitu määrittää luotettavasti. Kaikkien 31 tutkimushenkilön osalta kolmen sokkoutetun tulkitsijan sokkoutettu silmämääräinen PET-kuvien enemmistön tulkintojen herkkyys oli 100 % (95 % CI: 80,5–100 %) ja spesifisyys 85,7 % (95 % CI: 67,4–100 %). *Post-hoc* -analyysissä silmämääräinen enemmistön PET-kuvien tulkintojen herkkyys ja spesifisyys vs. histopatologia suuremmassa aineistossa (74 potilasta) olivat 97,9 % (95 % CI: 93,8–100 %) ja 88,9 % (95 % CI: 77–100 %).

Florbetabeenin (¹⁸F) herkkyyttä ja spesifisyyttä β -amyloidiplakkien havaitsemisessa tutkittiin edelleen lisätutkimuksessa, jossa viisi eri elektronisesti koulutettua, sokkoutettua arvioijaa tulkitsi 54 avaintutkimuksessa ruumiinavaukseen saakka seurattun potilaan kuvia. Histopatologiset kriteerit eivät olleet samoja kuin CERAD-kriteerit. Tulokset olivat heikompia kuin avaintutkimuksessa saadut tulokset: herkkyys vaihteli välillä 77,5–90 % ja spesifisyys välillä 62,5–85,7 %. Eri arvioijien arvioiden yhtäläisyys Fleissin kappa-arvoilla ilmaistuna vaihteli välillä 0,68–0,87. Kun PET-kuvien tuloksia verrattiin kaikkien potilaiden histopatologisiin tuloksiin (samat joita käytettiin avaintutkimuksessa ja sen *post-hoc* -analyysissä), suurin tulosten herkkyys oli 100 % (95 % CI: 89,4–100 %) ja spesifisyys 71,4 % (95 % CI: 52,1–90,8 %).

Pitkittäistutkimuksessa 45 henkilölle, joilla oli kliinisesti diagnosoitu lievä kognitiivinen heikentyminen, tehtiin lähtötasolla florbetabeeni (¹⁸F)-PET kuvaus, ja heitä seurattiin 24 kuukautta florbetabeeni (¹⁸F) -kuvantamisen ja diagnostisen statuksen muutoksen välisen suhteen arvioimiseksi. Lievää kognitiivista heikentymistä sairastavista potilaista 64,4 % oli positiivisia florbetabeeni (¹⁸F) PET-kuvantamisen perusteella. 24 kuukauden seurannan aikana 19:lle (42,2 %) kehittyi kliininen Alzheimerin tauti. 29:sta potilaasta, joilla oli lievä kognitiivinen heikentyminen ja positiivinen kuvantamistulos, 19 (65,5 %) luokiteltiin 24 kuukauden kuluttua kliinisesti Alzheimerin tautia sairastavaksi verrattuna 0 (0 %) tapaukseen 16:sta, joilla oli negatiivinen kuvantamistulos. Florbetabeenin (¹⁸F) herkkyys osoittaa lievästi heikentyneen kognition muuttumista Alzheimerin taudiksi 19:llä taudin kehittäneellä oli 100 %, spesifisyys 26:lla, joilla tautia ei kehittynyt, oli 61,5 % (95 % CI: 42,8–80,2 %) ja positiivisen tuloksen uskottavuusosamäärä oli 2,60 (1,60–4,23). Tutkimusasetelma ei anna mahdollisuutta arvioida riskiä lievän kognitiivisen heikentymisen kehittymisestä kliiniseksi Alzheimerin taudiksi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset florbetabeeni (¹⁸F):n käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa, sillä niitä sairauksia tai tiloja, joihin tämä lääke on tarkoitettu, esiintyy vain aikuisväestössä, eikä tämä lääke ole nykyisiä hoitoja hyödyllisempi lapsille (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Laskimoon annetun injektion jälkeen saavutetaan 10 minuutissa valtimoveren plasman radioaktiivisuuden pitoisuus 2–3 % ID/l.

Florbetabeeni (^{18}F) sitoutuu runsaasti plasman proteiineihin (>98,5 %).

Kertyminen elimiin

Merkkiaine kertyy aivoihin nopeasti ja noin 6 % injektoidusta radioaktiivisuudesta on mitattavissa 10 minuutin kuluttua injektioista.

Terveiden tutkimushenkilöiden aivokuoreen kertyy suhteellisen pieniä määriä florbetabeeni (^{18}F) -aktiivisuutta. Suurimmat pitoisuudet tavataan ponsin aivorungon alueella ja muualla valkeassa aineessa. Alzheimerin tautia sairastavien kortikaalisille alueille ja striatumin alueelle sitä kertyy merkittävästi runsaammin kuin terveiden. Alzheimerin tautia sairastavilla, samoin kuin vertailuhenkilöillä, tavataan suuri kertymä ponsin alueelle ja muille valkean aineen alueille.

Suurempaa imeytymistä on havaittu joissain tapauksissa sellaisissa ekstraserebraalisissa rakenteissa kuin kasvot, päänahka ja luu. Tämän kertymisen syytä ei tiedetä, mutta se voi johtua florbetabeenin (^{18}F) tai jonkin sen radioaktiivisen metaboliitin kertymisestä tai veren radioaktiivisuudesta. Jäännösaktiiviteettia sinus sagittalisin keskiosissa voidaan joskus havaita normaalina varianttina todennäköisesti johtuen merkkiaineesta verivarastossa.

Florbetabeeni (^{18}F) kertyy elävien aivojen valkeaan aineeseen, mutta kertymisen biofysikaalisia perusteita ei kyetä täysin selittämään. On arveltu, että radiofarmaseuttisen aineen epäspesifinen sitoutuminen lipidejä sisältävään myeliinituppeen voi osittain selittää kertymisen valkeaan aineeseen.

Eliminaatio

Florbetabeenin (^{18}F) eliminaation biologinen puoliintumisaika Alzheimer-potilaiden plasmassa on noin 1 tunti. Radioaktiivisuutta ei ollut havaittavissa veressä noin 4 tuntia injektion jälkeen. *In vitro* -tutkimusten perusteella florbetabeeni (^{18}F) metaboloituu pääosin CYP2J2- ja CYP4F2-järjestelmien kautta.

12 tunnin kuluttua injektioista noin 30 % injektoidusta radioaktiivisuudesta on erittynyt virtsaan. Tämän jälkeen tehdyissä mittauksissa ei voitu mitata radioaktiivisuuden määrää virtsassa.

Puoliintumisaika

Fluorin (^{18}F) fysikaalinen puoliintumisaika on 110 minuuttia.

12 tunnin kuluttua injektioista 98,93 % aktiivisuudesta on hävinnyt, ja 24 tunnin kuluttua injektioista 99,99 % aktiivisuudesta on hävinnyt.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Farmakokinetiikkaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien elimistössä ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläintutkimuksissa ei ole havaittu erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä konventionaalisten farmakologisten turvallisuustutkimusten, kerta-annoksen ja toistuvan annon toksisuutta ja genotoksisuutta mittaavien tulosten perusteella. 28 päivän ajan laskimoon annettujen toistuvien florbetabeeni (^{18}F)-injektioiden potentiaalista toksisuutta arvioitiin rotilla ja koirilla, ja NOAEL-taso oli vähintään 20 kertaa ihmisen maksimiannoksen suuruinen.

Pitkäaikaistutkimuksia ja karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, sillä lääkevalmiste ei ole tarkoitettu säännölliseen tai jatkuvaan käyttöön.

Lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Askorbiinihappo
Etanoli, vedetön
Makrogoli 400
Natriumaskorbaatti (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Korkeintaan 10 tuntia valmistamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Radiofarmaseuttiset valmisteet on säilytettävä radioaktiivisia aineita koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Väritön 15 ml:n tyyppin I lasinen injektio- ja lääkepullo, joka on suljettu klorobutyylikumikorkilla ja alumiinisinetillä.

Yksi moniannosinjektio- ja lääkepullo sisältää 1–10 ml liuosta, mikä vastaa 300–3000 MBq kalibraatiopäivänä ja -hetkellä (ToC).

Valmistusprosessin erojen vuoksi joidenkin injektio- ja lääkepullojen kumitulpat on voitu läpäistä ennen jakeluvaihetta.

Pakkauskoko: 1 injektio- ja lääkepullo (lasia).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muulle käsittelylle

Yleinen varoitus

Radiofarmaseuttisia valmisteita saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa vain asianmukaisen luvan saaneet henkilöt tähän tarkoitukseen varatuissa kliinisissä tiloissa. Tuotteen vastaanotossa, säilytyksessä, käytössä, kuljettamisessa ja hävittämisessä on noudatettava asianomaisten kansallisten viranomaislaitosten antamia määräyksiä ja/tai asianmukaisia lupia.

Radiofarmaseuttiset lääkkeet on valmistettava säteilyturvallisuuden sekä farmaseuttisten laatuvaatimusten edellyttämällä tavalla. Asianmukaista aseptiikkaa on noudatettava.

Jos injektio- ja lääkepullo on rikki tai auennut, sitä ei saa käyttää.

Valmistetta annettaessa on minimoitava lääkevalmisteen kontaminaation vaara ja sitä käsittelevien henkilöiden säteilylle altistuminen. Asianmukainen suojaus on pakollinen.

Radiofarmaseuttisen lääkevalmisteen antamiseen liittyy muihin henkilöihin (myös raskaana oleviin terveydenhuollon ammattilaisiin) kohdistuva säteilyriski tai esimerkiksi virtsan tai oksennuksen roiskeista seuraava kontaminaatoriski. Sen vuoksi tulee noudattaa kansallisten määräysten mukaisia ohjeita säteilyltä suojautumiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/906/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. helmikuu 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11. DOSIMETRIA

Alla olevassa taulukossa esitetään OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment) -ohjelmistolla laskettu säteilyannos.

Elimiin absorboituva arvioitu säteilyannos on esitetty Taulukossa 3, jonka aineisto perustuu valkoihoisten terveiden vapaaehtoisten (n=17) tuloksiin. Dosimetrialaskelmat on sovitettu 70 kg painavalle aikuiselle.

Taulukko 4: Arvioitu absorboitunut säteilyannos, kun Neuraceqia annetaan laskimoon valkoihoisille henkilöille

Elin	Imeytynyt annos/annettu aktiivisuus [mGy/MBq]
Lisämunuaiset	0,0130
Aivot	0,0125
Rinnat	0,0074
Sappirakko	0,137
Mahasuolikanava	
Paksusuolen alaosa	0,0351
Ohutsuoli	0,0314
Maha	0,0116
Paksusuolen yläosa	0,0382
Sydän	0,0139
Munuaiset	0,0238
Maksa	0,0386
Keuhkot	0,0148

Lihakset	0,00948
Munasarjat	0,0156
Haima	0,0139
Punainen luuydin	0,0122
Osteogeeniset solut	0,0148
Iho	0,00689
Perna	0,0102
Kivekset	0,00913
Kateenkorva	0,00892
Kilpirauhanen	0,00842
Virtsarakko	0,0695
Kohtu	0,0163
Muut elimet	0,0110
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,0193

Aikuisen 70 kg painavan henkilön saama efektiivinen annos on noin 7,0 mSv, kun annetaan suurin suositeltu 360 MBq annos. Jos samanaikaisesti PET-kuvantamisen yhteydessä tehdään TT-kuvaus, altistus ionisoivalle säteilylle suurenee TT-kuvantamisasetuksista riippuen. Kun annettava aktiivisuus on 360 MBq, kohde-elimien (aivojen) tyypillinen säteilyannos on 4,5 mGy.

Kun annettava aktiivisuus on 360 MBq, kriittisten elinten saamat säteilyannokset ovat: sappirakko 49,3 mGy, virtsarakko 25,0 mGy, paksusuolen yläosa 13,8 mGy, paksusuolen alaosa 12,6 mGy, ohutsuoli 11,3 mGy ja maksa 13,9 mGy.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Valmistustapa

Pakkaus on tarkistettava ennen käyttöä ja aktiivisuus on mitattava annosmittarilla.

Valmiste vedetään injektiopullosta aseptisesti. Injektiopullon saa avata vasta kun tulppa on desinfioitu. Liuos vedetään tulpan kautta kerta-annosruiskulla, jossa on sopiva suojaus ja kertakäyttöinen steriili neula, tai käyttäen hyväksyttyä automaattista antolaitetta. Jos injektiopullo on rikki tai auennut, lääkettä ei saa käyttää.

Florbetabeenia (¹⁸F) ei saa laimentaa.

Annos annetaan laskimonsisäisesti hitaana bolus-injektiona (6 s/ml), jota seuraa huuhtelu noin 10 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, jolla varmistetaan koko annoksen anto. Jos injektio tilavuus on 0,5 ja 1 ml:n välillä, vain sopivan kokoisia ruiskuja (1 ml) tulee käyttää ja ruisku tulee huuhdella suolaliuoksella.

Florbetabeeni (¹⁸F) -injektio tulee olla laskimonsisäinen, jotta vältetään paikallisesta ekstravasaatiosta johtuva säteily ja kuvantamisartefaktat.

Laaduntarkastus

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lisätietoa tästä lääkkeestä on saatavana Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd.
Unit 19, Quadrum Park, Old Portsmouth Road, Peasmarsh, Guildford, Surrey, GU3 1LU
Iso-Britannia

BV Cyclotron VU
De Boelelaan 1081
1081 HV Amsterdam
Alankomaat

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

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

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

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

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

Life Radiopharma Berlin GmbH
Max-Planck-Strasse 4
12489 Berlin
Saksa

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH
Marchioninistrasse 15
81377 Munich
Saksa

Life Radiopharma Warszawa Sp. z o.o.
ul. Szeligowska 3
05-850 Szeligi
Puola

Life Radiopharma Bonn GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Saksa

IBA Molecular Italy S.R.L.
via Pergolesi, 33
20052 Monza
Italia

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgia

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä

luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen tuotteen tuomista markkinoille jäsenvaltioissa myyntiluvan haltijan on sovittava lopullisesta koulutusohjelmasta kansallisen asianomaisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kansallisen asianomaisen viranomaisen keskustelujen ja hyväksynnän jälkeen jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Neuraceqia myydään, kaikki lääkärit, joiden oletetaan käyttävän Neuraceqia, pääsevät tuotteen markkinoille tulon aikana ja sen jälkeen koulutukseen, jotta he osaisivat oikein ja luotettavasti tulkita PET-kuvat.

Koulutusohjelmaan tulee kuulua seuraavat avainkohdat:

- Tietoa amyloidipatologiasta Alzheimerin taudissa.
- Asianmukaista tietoa Neuraceqista β -amyloidin PET-merkkiaineena, mukaan lukien valmisteyhteenvedon mukainen hyväksyty käyttöaihe, Neuraceqin käytön rajoitukset, tulkintavirheet, turvallisuustiedot ja Neuraceqin diagnostisesta käytöstä kertovat kliinisten kokeiden tulokset.
- Yhteenveto PET-kuvien arviointikriteerien, mukaan lukien kuvien tarkastusmenetelmä, tulkintakriteerit ja arviointimenettelyä kuvaavat kuvat.
- Koulutusmateriaaliin tulee kuulua Neuraceq PET-esittelytapauksia, joissa on oikea kokeneen arvioijan PET-kuvien tulkinta, Neuraceq PET-kuvia itsearviointiin ja kullekin koulutettavalle tarjottava omaehtoinen laaduntarkastusmenettely. Koulutukseen tulee kuulua riittävä määrä selvästi positiivisia ja negatiivisia tapauksia, kuten myös tapauksia, joissa tulos ei ole näin selvä. Tapausten tulee olla mahdollisuuksien mukaan histopatologisesti vahvistettuja tapauksia.
- Kouluttajien asiantuntemus ja pätevyys tulee varmistaa.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Metallilaatikko (sisältää sinisen laatikon)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neuraceq 300 MBq/ml injektioneste, liuos
florbetabeeni (¹⁸F)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml injektionestettä sisältää 300 MBq florbetabeenia (¹⁸F) kalibroitipäivänä ja -hetkellä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ascorbiinihappo, vedetön etanoli, makrogoli 400, natriumaskorbaatti (pH:n säätöön),
injektionesteisiin käytettävä vesi
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste
Asiakasviite

Aktiivisuus: {XXX} MBq {XX}ml:ssa

ToC {pp.kk.vvvv} {tt.mm} {aikavyöhyke}

Tilavuus: {XX} ml

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Useita annoksia.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMIESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN



Radioaktiiviset lääkkeet.

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd., Iso-Britannia

BV Cyclotron VU, Alankomaat

Cis Bio International, Nancy, Ranska

Cis Bio International, Nîmes, Ranska

Cis Bio International, Pariisi, Ranska

Cis Bio International, Rennes, Ranska

Cis Bio International, Pessac, Ranska

Life Radiopharma Berlin GmbH, Saksa

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH, Saksa

Life Radiopharma Warszawa Sp. z o.o., Puola

Life Radiopharma Bonn GmbH, Saksa

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Itävalta

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgia

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {tt.mm} {aikavyöhyke} päivänä {pp.kk.vvvv}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön materiaali on hävitettävä kansallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Life Radiopharma Berlin GmbH, Max-Planck-Straße 4, 12489 Berlin, DE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/906/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

<Vapautettu pistekirjoituksesta>

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<Ei oleellinen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

<Ei oleellinen.>

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LYIJYSÄILIÖ** (ilman sinistä laatikkoa)**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Neuraceq 300 MBq/ml injektioneste, liuos
florbetabeeni (¹⁸F)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml injektionestettä sisältää 300 MBq florbetabeenia (¹⁸F) kalibroitipäivänä ja -hetkellä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Askorbiinihappo, vedetön etanoli, makrogoli 400, natriumaskorbaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste
Yksi moniannosinjektiopullo

Aktiivisuus: {XXX} MBq {XX}ml:ssa

ToC {pp.kk.vvvv} {tt.mm} {aikavyöhyke}

Tilavuus: {XX} ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Useita annoksia.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Radioaktiivista ainetta

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd., Iso-Britannia

BV Cyclotron VU, Alankomaat

Cis Bio International, Nancy, Ranska

Cis Bio International, Nîmes, Ranska

Cis Bio International, Pariisi, Ranska

Cis Bio International, Rennes, Ranska

Cis Bio International, Pessac, Ranska

Life Radiopharma Berlin GmbH, Saksa

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH, Saksa

Life Radiopharma Warszawa Sp. z o.o., Puola

Life Radiopharma Bonn GmbH, Saksa

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Itävalta

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgia

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {tt.mm} {aikavyöhyke} päivänä {pp.kk.vvvv}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa ionisoivalta säteilyltä suojassa (lyijysuojaus).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Life Radiopharma Berlin GmbH, Max-Planck-Straße 4, 12489 Berlin, DE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

<Vapautettu pistekirjoituksesta>

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<Ei oleellinen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

<Ei oleellinen.>

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Neuraceq 300 MBq/ml injektioneste
florbetabeeni (¹⁸F)
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄ

Käyt. viim.: ToC + 7,5 h

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Aktiivisuus: ≤ 3000 MBq ToC (ks. ulkopakkaus)

6. MUUTA



Radioaktiivista ainetta

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd., Iso-Britannia

BV Cyclotron VU, Alankomaat

Cis Bio International, Nancy, Ranska

Cis Bio International, Nîmes, Ranska

Cis Bio International, Pariisi, Ranska

Cis Bio International, Rennes, Ranska

Cis Bio International, Pessac, Ranska

Life Radiopharama Berlin GmbH, Saksa

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH, Saksa

Life Radiopharama Warszawa Sp. z o.o., Puola

Life Radiopharma Bonn GmbH, Saksa

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Itävalta

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgia

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Neuraceq 300 MBq/ml injektioneste, liuos florbetabeeni (¹⁸F)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny toimenpidettä valvovan isotooppilääketieteen erikoislääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny isotooppilääketieteen erikoislääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Neuraceq on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Neuraceqia annetaan
3. Miten Neuraceqia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Neuraceqin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Neuraceqon ja mihin sitä käytetään

Tämä lääke on radiofarmaseuttinen lääke, jota käytetään vain taudinmäärityksen apuna.

Neuraceqin sisältämä vaikuttava aine on florbetabeeni (¹⁸F).

Neuraceqia annetaan henkilöille, joilla on muistihäiriöitä, jotta lääkäri voi tehdä tietyn aivokuvauksen, niin sanotun PET-kuvantamisen. Neuraceq PET-kuva voi, yhdessä muiden aivotoimintaa mittaavien testien kanssa, auttaa lääkärää selvittämään onko aivoissasi β -amyloidiplakkeja. Tätä lääkettä annetaan vain aikuisille.

Voit keskustella tutkimuksen tuloksista sen lääkärin kanssa, joka on pyytänyt tekemään kuvauksen.

Neuraceqin käyttöön liittyy pieni radioaktiivinen altistus. Lääkärisi ja isotooppilääketieteen erikoislääkäri ovat päätyneet siihen, että tästä radiofarmaseuttisen lääkkeen avulla tehtävästä toimenpiteestä saatava kliininen hyöty on suurempi kuin säteilyaltistukseen liittyvä vaara.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Neuraceqia annetaan

Neuraceqia ei anneta

- jos olet allerginen florbetabeenille (¹⁸F) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Neuraceqia.

Ennen kuin sinulle annetaan Neuraceqia, kerro isotooppilääketieteen erikoislääkärille, jos:

- sinulla on munuaissairaus
- sinulla on maksasairaus
- olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana
- imetät

Lapset ja nuoret

Neuraceq ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai alle 18 vuoden ikäisille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Neuraceq

- Kerroisotooppilääketieteen erikoislääkärille, jos parhaillaan käytät, tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää mitä tahansa muita lääkkeitä, sillä ne voivat haitata PET-kuvauksen tulosten tulkintaa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, kysy isotooppilääketieteen erikoislääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Ennen kuin sinulle annetaan Neuraceqia, kerro isotooppilääketieteen erikoislääkärille, jos on mahdollista että voisit olla raskaana, jos kuukautisesi ovat jääneet pois tai jos imetät. Jos et ole varma, on tärkeää että keskustele tutkimuksesta vastaavan isotooppilääketieteen erikoislääkärin kanssa.

Raskaus

- isotooppilääketieteen erikoislääkäri antaa tätä lääkettä raskaana olevalle vain, jos odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin lääkkeen käyttöön liittyvät riskit.

Imetys

- imetys on keskeytettävä 24 tunniksi injektion jälkeen ja tänä aikana pumpattava maito on hävitettävä. Imettämisen saa aloittaa uudestaan toimenpidettä valvovan isotooppilääketieteen erikoislääkärin suostumuksella.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Neuraceq-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Neuraceq sisältää etanolia ja natriumaskorbaattia

- Tämä lääkevalmiste sisältää 15 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enimmillään 1,2 g per annos, mikä vastaa 30 ml olutta tai 12,5 ml viiniä per annos.
Haitallinen alkoholismissa.
Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.
- Tämä lääkevalmiste sisältää 33 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per annos. Tämä vastaa 1,6 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Neuraceqia käytetään

Radiofarmaseuttisten lääkkeiden käyttöä, käsittelyä ja hävittämistä säätelevät tiukat lait. Neuraceqia käytetään vain erityisesti valvotulla alueella. Tätä lääkettä käsittelevät ja antavat vain ammattilaiset, joilla on sen turvalliseen käyttöön tarvittava koulutus ja pätevyys. Nämä henkilöt varmistavat lääkkeen käytön turvallisuuden erittäin huolellisesti ja kertovat sinulle toimenpiteistään.

Annos

Toimenpiteestä vastaava isotooppilääketieteen erikoislääkäri päättää mikä on sinulle annettava Neuraceqin annos. Se on pienin mahdollinen annos, jolla saadaan tarvittavat tiedot. Tavallinen suositeltu aikuisille annettava määrä on 300 MBq. Megabecquerel (MBq) on yksikkö, jolla ilmaistaan radioaktiivisuuden määrä.

Neuraceqin antaminen ja toimenpiteen suorittaminen

Neuraceq annetaan injektiona laskimoon, minkä jälkeen suoni huuhdellaan keittosuolaliuoksella, jotta varmistetaan koko annoksen pääsy elimistöön.

Yksi injektio riittää tuottamaan lääkärin tarvitseman kuvan.

Toimenpiteen kesto

Aivokuvaus tehdään yleensä 90 minuuttia Neuraceqin antamisen jälkeen. Isotooppilääketieteen erikoislääkäri kertoo sinulle toimenpiteen tavallisesta kestosta.

Neuraceqin antamisen jälkeen sinun pitää:

Välttää läheistä kontaktia pienten lasten ja raskaana olevien naisten kanssa 24 tunnin ajan injektion jälkeen.

Isotooppilääketieteen erikoislääkäri kertoo tarvitseeko sinun noudattaa erityisiä varotoimenpiteitä tämän lääkkeen saamisen jälkeen. Jos sinulla on kysyttävää, käänny isotooppilääketieteen erikoislääkäriin puoleen.

Jos saat enemmän Neuraceqia kuin sinun pitäisi

Yliannos on epätodennäköinen, sillä saat vain yhden annoksen Neuraceqia isotooppilääketieteen erikoislääkäriin tarkassa valvonnassa. Jos yliannostus kuitenkin tapahtuu, saat asianmukaisen hoidon. Toimenpiteestä vastuussa oleva isotooppilääketieteen erikoislääkäri voi lisätä aineen erittymistä virtsaan ja ulosteeseen, mikä nopeuttaa radioaktiivisuuden häviämistä elimistöstäsi.

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkkeen käytöstä, käänny toimeenpiteestä vastaavan isotooppilääketieteen erikoislääkäriin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Yleisiä (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä):

- Injektiokohdan reaktiot: ihon punoitus injektiokohdassa (antopaikan eryteema)

Melko harvinaisia (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta):

- polttava tunne, päänsärky, hermokipu (voimakas, tavallisesti ajoittainen kipu hermon alueella), vapina (tahaton edestakainen liike)
- verisuonisto: kuumat aallot (kasvojen ja/tai kaulan nopea punastuminen), hematooma (mustelma), hypotensio (matala verenpaine)
- maha: ripuli, pahoinvointi
- maksa: epänormaali maksan toiminta
- iho: tavallista runsaampi hikoilu, ihottuma, toksinen ihottuma (äkillinen ihottuma, ihon rokkoa muistuttava punoitus, johon voi liittyä rakkuloita ja haavaumia)
- luusto ja lihakset: epämiellyttävä tunne tai kipu raajoissa
- injektiokohdan reaktiot: ärsytys tai kipu injektiokohdassa, kipu ja epämukava tunne injektiokohdan ympärillä, injektiokohdan ihonalainen verenvuoto (mustelma, sinertävänmusta alue injektiokohdassa), injektiokohdan kuumotus, väsymys, kuumotuksen tunne, kuume (kohonnut kehon lämpötila).
- poikkeavat verikokeet: kohonnut veren kreatiniini (alentunut munuaisten toiminta).

Tämä radiofarmaseuttinen lääke antaa pienen määrän ionisoivaa säteilyä, joka aiheuttaa hyvin pienen syövän ja perinnöllisten sairauksien riskin lisääntymisen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä isotooppilääketieteen erikoislääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit myös ilmoittaa haittavaikutuksista suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan lisää tietoa tämän lääkkeen turvallisuudesta.

5. Neuraceqin säilyttäminen

Sinun ei tarvitse säilyttää tätä lääkettä. Lääke säilytetään asiantuntijoiden vastuulla asianmukaisissa tiloissa. Radiofarmaseuttiset lääkkeet säilytetään kansallisten radioaktiivisten aineiden säilyttämistä koskevien säädösten mukaisesti.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain asiantuntijoille:

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Neuraceq-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Neuraceq sisältää

- Vaikuttava aine on florbetabeeni (¹⁸F). Yksi ml injektioestettä sisältää 300 MBq florbetabeenia (¹⁸F) kalibraatiohetkellä. Injektionpullon/lääkepullon radioaktiivisuus vaihtelee välillä 300–3 000 MBq kalibroinnin päivänä ja ajankohtana.
- Muut aineet ovat askorbiinihappo, vedetön etanoli, makrogoli 400, natriumaskorbaatti ja injektioneisteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 “Neuraceq sisältää etanolia ja natriumaskorbaattia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Se toimitetaan värittömässä 15 ml:n lasisessa injektionpullossa/lääkepullossa, jossa on kuminen korkki ja alumiinisinetti.

Yksi moniannosinjektiopullo sisältää 1–10 ml liuosta, vastaten 300–3000 MBq florbetabeenia (¹⁸F) kalibraatiopäivänä ja -hetkellä.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo (lasia).

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd.
Unit 19, Quadrum Park, Old Portsmouth Road
Peasmarsh, Guildford, Surrey, GU3 1LU
Iso-Britannia

BV Cyclotron VU
De Boelelaan 1081
1081 HV Amsterdam
Alankomaat

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

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

Cis Bio International
14, rue de la Grange aux Belles
75010 Pariisi
Ranska

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

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

Life Radiopharama Berlin GmbH
Max-Planck-Strasse 4
12489 Berlin
Saksa

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH
Marchioninistrasse 15
81377 Munich
Saksa

Life Radiopharama Warszawa Sp. z o.o.
ul. Szeligowska 3
05-850 Szeligi
Puola

Life Radiopharama Bonn GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Saksa

IBA Molecular Italy S.R.L.
via Pergolesi, 33
20052 Monza
Italia

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

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

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

IBA Molecular Spain, S.A.
Pol. Ind. Compisa,
C/ Veguillas – 2 Nave 16,
Ajalvir 28864 (Madrid)
Espanja

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä valmisteesta on saatavana Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Neuraceq-valmisteen täydellinen valmisteyhteenveto on erillisenä asiakirjana valmisteen pakkauksessa. Tavoitteena on tarjota terveydenhuoltohenkilöstölle tämän radiofarmaseuttisen valmisteen antoa ja käyttöä koskevaa tieteellistä ja käytännönläheistä lisätietoa.

Tutustu valmisteyhteenvetoon (**kotelossa on oltava valmisteyhteenveto**).