

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Neuraceq 300 MBq/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 300 MBq florbetabena (^{18}F) na dan i sat kalibriranja.

Aktivnost po bočici je u rasponu od 300 MBq do 3000 MBq na dan i sat kalibriranja.

Fluor (^{18}F) se raspada na stabilni kisik (^{18}O) čiji je poluvijek približno 110 minuta, emisijom pozitronskog zračenja energije 634 keV, nakon kojega slijedi fotonsko anihilacijsko zračenje energije 511 keV.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži do 1,2 g etanola i do 33 mg natrija po dozi (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek koristi se samo u dijagnostičke svrhe.

Neuraceq je radiofarmaceutik indiciran za mjerenje gustoće neuritičkih plakova građenih od β -amiloida pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) u mozgu odraslih bolesnika s kognitivnim oštećenjima, u svrhu dijagnosticiranja Alzheimerove bolesti (AB) i drugih uzroka kognitivnih oštećenja. Primjenu Neuraceqa je potrebno kombinirati s kliničkom procjenom.

Negativan nalaz upućuje na malen broj ili nepostojanje plakova, što nije svojstveno dijagnozi Alzheimerove bolesti. Za ograničenja kod tumačenja pozitivnog nalaza vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

PET pretragu s florbetabenom (^{18}F) treba preporučiti liječnik s iskustvom u kliničkom liječenju neurodegenerativnih poremećaja.

Slike dobivene uz primjenu Neuraceqa trebaju tumačiti samo osobe obučene za tumačenje slika dobivenih PET-om uz primjenu florbetabena (^{18}F). Ako se na slikama dobivenim PET-om ne može sa sigurnošću lokalizirati siva tvar te odrediti granica između sive i bijele tvari, preporučuje se slike dobivene PET-om fuzionirati s nedavno učinjenom slikom kompjuterizirane tomografije (CT) ili magnetske rezonancije (MR) kako bi se dobila kombinirana slika PET-CT ili PET-MR (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena aktivnost za odraslu osobu iznosi 300 MBq florbetabena (¹⁸F). U vrijeme primjene maksimalna doza ne smije biti viša od 360 MBq i niža od 240 MBq. Volumen injekcije Neuraceqa može biti od 0,5 do 10 ml kako bi se osigurala ciljna aktivnost od 300 MBq u vrijeme intravenske primjene.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavati dozu s obzirom na dob.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Potrebno je pažljivo razmotriti količinu aktivnosti pri primjeni budući da u ovih bolesnika postoji mogućnost povećane izloženosti zračenju (vidjeti dio 4.4).

Nisu provedena sveobuhvatna ispitivanja raspona i prilagodbe doze lijeka u normalnim ni u posebnim populacijama bolesnika. Farmakokinetika florbetabena (¹⁸F) u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre nije opisana.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Neuraceqa u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Neuraceq je namijenjen za intravensku primjenu i za višedoznu primjenu.

Aktivnost florbetabena (¹⁸F) potrebno je izmjeriti mjeracem aktivnosti (kalibratorom doze) neposredno prije injekcije.

Neuraceq se ne smije razrjeđivati.

Doza se primjenjuje polaganom intravenskom bolus injekcijom (6 sekundi/ml), a nakon koje se daje oko 10 ml 0,9 % (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju čime se osigurava primjena cjelokupne doze lijeka. Ako injekcijski volumen iznosi između 0,5 i 1 ml, potrebno je koristiti samo štrcaljke odgovarajuće veličine (1 ml), a štrcaljku je potrebno isprati s otopinom natrijevog klorida (vidjeti dio 12).

Florbetaben (¹⁸F) se mora injicirati intravenski kako bi izbjegli ozračivanje zbog lokalne ekstraplacije i pojavu artefakata na slikama.

Dobivanje slike

20-minutno snimanje PET-om potrebno je započeti otprilike 90 minuta nakon intravenske injekcije florbetabena (¹⁸F).

Bolesnici moraju ležati na leđima, glave položene na način da se mozak, uključujući mali mozak, nalazi u središtu vidnog polja PET snimača. Pomicanje glave može se smanjiti ako se glava imobilizira trakom ili nekim drugim elastičnim pomagalom. Rekonstrukcija mora uključivati korekciju zbog atenuacije tako da konačna transaksijalna veličina piksela bude između 2,0 i 3,0 mm.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Obrazloženje koristi/rizika za pojedinca

Za svakog se bolesnika izlaganje zračenju mora opravdati vjerojatnom korišću. U svakom se slučaju mora primijeniti najniža moguća aktivnost dovoljna za dobivanje potrebnih dijagnostičkih podataka.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

U ovih bolesnika potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika budući da postoji mogućnost povećane izloženosti zračenju. Florbetaben (¹⁸F) se izlučuje prvenstveno putem hepatobilijarnog sustava pa u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre postoji mogućnost povećane izloženosti zračenju (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Za podatke o primjeni u pedijatrijskoj populaciji vidjeti dijelove 4.2 ili 5.1.

Tumačenje slika pri primjeni Neuraceqa

Slike dobivene pri primjeni Neuraceqa trebaju tumačiti samo osobe obučene za tumačenje slika dobivenih PET-om uz primjenu florbetabena (¹⁸F). Negativan nalaz upućuje na malu gustoću ili nepostojanje β-amiloidnih kortikalnih plakova. Pozitivan nalaz upućuje na umjerenu do veliku gustoću. Primijećene su pogreške u tumačenju slika kod procjene gustoće β-amiloidnih neuritičkih plakova u mozgu, uključujući lažno negativne i lažno pozitivne nalaze.

Slike dobivene PET-om potrebno je očitavati u transaksijalnoj ravnini, uporabom sive skale. Dijagnostičar treba usporediti intenzitet signala kortikalne sive tvari s maksimalnim intenzitetom signala bijele tvari. Slike je potrebno očitavati sistematski (slika 1), počevši od razine malog mozga, potom kroz lateralne temporalne i frontalne režnjeve, zatim na područje stražnjeg cingularnog korteksa i precuneusa, do parijetalnog režnja na kraju.

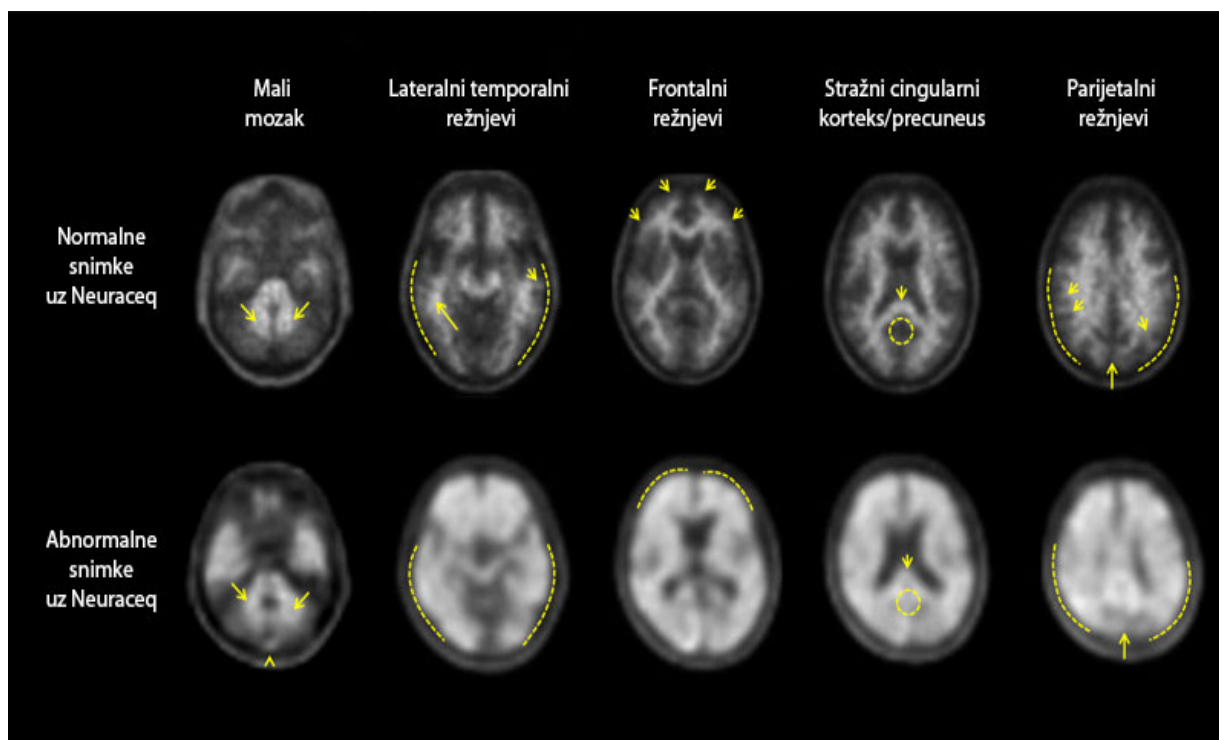
Tumačenje slika se radi vizualnom usporedbom aktivnosti u sivoj tvari korteksa s aktivnošću u susjednoj kortikalnoj bijeloj tvari. Svako od tih područja mozga, lateralno temporalno, frontalno, stražnji cingularni korteks, precuneus i parijetalni režnjevi treba biti sustavno vizualno procjenjeno i bodovano prema rezultatu unosa obilježivača u kortikalnu regiju (engl., regional cortical tracer uptake, RCTU), (Tablica 1).

Tablica 1: Definicije unosa obilježivača u kortikalnu regiju (RCTU)

| Rezultat unosa obilježivača u kortikalnu regiju | Stanje za procjenu |
|--|---|
| 1 (Nema unosa obilježivača) | Unos obilježivača (tj. intenzitet signala) u sivoj tvari u regiji je niži nego u bijeloj tvari. |
| 2 (Umjereni unos obilježivača) | Manji prostor(i) unosa obilježivača jednak ili veći od onog prisutnog u bijeloj tvari: proteže se izvan ruba bijele tvari prema vanjskom rubu korteksa koji uključuje većinu slojeva unutar promatrane regije. |
| 3 (Izraženi unos obilježivača) | Veliki konfluentni prostor unosa obilježivača jednak ili veći od onog prisutnog u bijeloj tvari proteže se izvan ruba bijele tvari prema vanjskom rubu korteksa i koji uključuje cijelu regiju uključujući i većinu slojeva unutar promatrane regije. |

Napomena: Za ocjenu unosa obilježivača u korteks, nalaz treba biti prisutan u većini slojeva regije koja se ispituje.

Slika 1: Nalazi slika dobivenih PET-om uz Neuraceq koji pokazuju primjere negativnih PET slika uz florbetaben (¹⁸F) (gornji red) i pozitivnih slika (donji red)



Krajnja odluka o vizualnoj procjeni slike dobivene PET-om ovisi o ispitaniku, a temelji se na binarnom ishodu kao 'pozitivno' ili 'negativno'. Ispitanik je klasificiran kao "pozitivan" ili "negativan" na temelju rezultata opterećenja moždanog tkiva amiloidnim plakovima (engl., brain amyloid plaque load, BAPL) (tablica 2) koje je izvedeno iz rezultata unosa obilježivača u kortikalnu regiju u četiri područja mozga (tablica 1).

Tablica 2: Definicije opterećenja moždanog tkiva amiloidnim plakovima

| Procjena | BAPL bodovi | | Pravila za procjenu |
|-----------------|-------------|---|---|
| Negativan nalaz | 1 | Slika bez beta-amiloidnih depozita | RCTU ocjena 1 u svakom od 4 područja mozga (lateralni temporalni režnjevi, frontalni režnjevi, stražnji cingularni korteks/precuneus, parijetalni režnjevi) |
| | 2 | Slika s beta-amiloidnim depozitom umjerene gustoće | RCTU ocjena 2 u bilo kojem ili u sva 4 područja mozga i bez ocjene 3 u ta 4 područjamoza |
| Pozitivan nalaz | 3 | Slika s beta-amiloidnim depozitom izrazite gustoće | RCTU ocjena 3 u najmanje jednomod 4 područja mozga |

Ograničenja primjene

Pozitivan nalaz sam po sebi ne znači dijagnozu Alzheimerove bolesti ili nekog drugog kognitivnog poremećaja budući da stvaranje neuritičkih plakova u sivoj tvari može biti prisutno u asimptomatskih starijih osobate kod nekih neurodegenerativnih demencija (AB, demencija s Lewyjevim tjelešcima, demencija kod Parkinsonove bolesti).

Za ograničenja primjene u bolesnika s blagim oštećenjem kognitivne funkcije (engl., mild cognitive impairment, MCI) vidjeti dio 5.1.

Nije ustanovljena djelotvornost florbetabena (¹⁸F) u predviđanju razvoja Alzheimerove bolesti niti u praćenju odgovora na liječenje (vidjeti dio 5.1).

Neke slike može biti teško tumačiti zbog artefaka ta na slikama, atrofije sa stanjenim korteksom ili zamućenja na slikama što može dovesti do pogrešaka u tumačenju. U slučajevima kada se na slici dobivenoj PET-om ne može sa sigurnošću lokalizirati siva tvar te odrediti granica između sive i bijele tvari, a dostupna je nedavno učinjena relevantna CT ili MR slika, dijagnostičar treba proučiti fuzionirane PET-CT ili PET-MR slike kako bi razjasnio odnos između radioaktivnosti na slici dobivenoj PET-om i anatomije sive tvari.

U nekim je slučajevima utvrđeno povećano nakupljanje u ekstracerebralnim strukturama kao što su lice, vlasište i kosti. Povremeno se može opaziti rezidualna aktivnost u sagitalnom sinusu (vidjeti dio 5.2).

Nakon postupka

Potrebno je ograničiti blizak kontakt s dojenčadi i trudnicama tijekom prvih 24 sata nakon injekcije.

Posebna upozorenja

Ovaj lijek sadrži do 33 mg natrija po dozi, što odgovara 1,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 15 vol % etanola (alkohola), tj. do 1,2 g po dozi, što odgovara 30 ml piva, 12,5 ml vina po dozi.

Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.

O tome treba voditi računa u trudnica ili dojilja, djece te visokorizičnih skupina ljudi poput bolesnika s bolešću jetre ili epilepsijom.

Za mjere opreza s obzirom na opasnosti po okoliš, vidjeti dio 6.6.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija *in vivo*.

Ispitivanja vezivanja radioliganda, koristeći širok spektar životinjskih i ljudskih receptora, ionskih kanala i transportera, nisu pokazala značajno vezivanje.

In vitro ispitivanja s mikrosomima ljudske jetre ne ukazuju na bilo kakav potencijal inhibicije citokrom P450 enzimskog sustava.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ako se radiofarmaceutik namjerava primijeniti u žene reproduktivne dobi, važno je utvrditi je li trudna. Za svaku ženu kojoj je izostala mjesečnica treba pretpostaviti da je trudna dok se ne utvrdi suprotno. Ako se sumnja na moguću trudnoću (ako je ženi izostala mjesečnica, ako su joj mjesečnice neredovite itd.), bolesnici treba ponuditi alternativne metode u kojima se ne primjenjuje ionizirajuće zračenje (ako je takva metoda dostupna).

Trudnoća

Radionuklidne pretrage u trudnica podrazumijevaju dozu zračenja i za plod. Stoga tijekom trudnoće treba provoditi samo neophodne pretrage, kada je vjerojatna korist mnogo veća od rizika za majku i plod.

Nisu provedena ispitivanja u trudnica. Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ispitali učinci florbetabena (¹⁸F) na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se florbetaben (¹⁸F) u majčino mlijeko. Prije primjene radiofarmaceutika u dojlja potrebno je razmotriti mogućnost odgode primjene radionuklida do prestanka dojenja te odrediti koji je radiofarmaceutik najprikladniji s obzirom na izlučivanje aktivnosti u majčino mlijeko. Ako se primjena smatra neophodnom, dojenje se mora prekinuti na 24 sata, a izdvojeno mlijeko se mora baciti.

Potrebno je ograničiti blizak kontakt s dojenčadi tijekom prvih 24 sata nakon injekcije.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neuraceq ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Općeniti sigurnosni profil temelji se na podacima dobivenim iz 1295 primjena Neuraceqa u 1077 ispitanika i 12 ispitanika koji su primili nosač. Ponovljeno davanje doza u godišnjim intervalima nije pokazalo nikakve razlike u sigurnosnom profilu nakon primjene prve, druge ili treće doze.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su rangirane prema naslovu učestalosti primjenom sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 3: Popis nuspojava

| Klasifikacija organskih sustava | Često | Manje često |
|--|--------------|--|
| <u>Poremećaji živčanog sustava</u> | | Neuralgija Glavobolja Osjećaj pečenja Tremor |
| <u>Krvožilni poremećaji</u> | | Hipotenzija Crvenilo uz osjećaj vrućine Hematom, |
| <u>Poremećaji probavnog sustava</u> | | Proljev Mučnina |
| <u>Poremećaji jetre i žuči</u> | | abnormalna funkcija jetre |
| <u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u> | | Toksična kožna erupcija Osip Hiperhidroza |

| | | |
|---|--|---|
| <u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u> | | Bolovi u ekstremitetima Nelagoda u udovima |
| <u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u> | Bol na mjestu injiciranja Eritem na mjestu primjene /primjene | Vrućica Zamor Osjećaj vrućine Bol na mjestu uboda žile Bol na mjestu katetera Hematom na mjestu injiciranja Iritacija na mjestu primjene injekcije Reakcija na mjestu uboda Nelagoda na mjestu injiciranja Toplina na mjestu injiciranja |
| <u>Pretrage</u> | | Povišena razina kreatinina u krvi |

Izlaganje ionizirajućem zračenju povezano je s nastankom raka i mogućim razvojem nasljednih oštećenja. Budući da kod primjene maksimalne preporučene aktivnosti florbetabena (^{18}F) od 300 MBq efektivna doza zračenja iznosi 5,8 mSv, pojava navedenih nuspojava smatra se malo vjerojatnom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Zbog male količine florbetabena (^{18}F) u svakoj dozi ne očekuje se da bi predoziranje moglo imati farmakološke učinke. U slučaju primjene prevelike doze zračenja, dozu koju je bolesnik apsorbirao potrebno je, kad je to moguće, smanjiti ubrzanjem eliminacije radionuklida iz tijela čestim mokrenjem i defekacijom. Moglo bi biti korisno procijeniti kolika je efektivna doza primijenjena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: dijagnostički radiofarmaceutici, središnji živčani sustav. ATK oznaka: V09AX06

Mehanizam djelovanja

Florbetaben (^{18}F) se veže za β -amiloidne neuritičke plakove u mozgu. *In vitro*, florbetaben (^{18}F) pokazuje afinitet vezivanja u nanomolarnoj razini za sintetska β -amiloidna vlakna i za AB homogenat u mozgu. Osim toga, vezivanje florbetabena (^{18}F) za β -amiloidne plakove na slojevima mozgovog obduciranih osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti je pokazano autoradiografski i potvrđeno imunohistokemijom ili bojanjem prema Bielschowskom.

In vivo nije u bolesnika u terminalnoj fazi bolesti procijenjena kvantitativna korelacija između nakupljanja florbetabena (^{18}F) u kortikalnoj sivoj tvari i depozita β -amiloida u uzorcima dobivenih obdukcijom. Vezivanje florbetabena (^{18}F) za druge amiloidne strukture te druge moždane strukture ili receptore u mozgu *in vivo* i dalje je nepoznato.

Farmakodinamički učinci

Pri niskim kemijskim koncentracijama koje su prisutne u Neuracequ, florbetaben (^{18}F) nema zamjetnu farmakodinamičku aktivnost.

U završenim kliničkim ispitivanjima nakupljanje florbetabena (^{18}F) u 7 prethodno definiranih kortikalnih područja mozga (frontalno, parijetalno, lateralno i medijalno temporalno, okcipitalno, kaudatus, stražnji cingularni korteks/precuneus i prednji cingularni girus) i korteksu malog mozga izmjereno je kvantitativno primjenom standardiziranih vrijednosti nakupljanja (engl., standardized uptake values, SUV). Omjeri SUV-a za korteks (SUV_R-i u odnosu na korteks malog mozga) viši su u bolesnika s Alzheimerovom bolešću nego u zdravih dobrovoljaca.

Klinička djelotvornost

Cilj ključnog ispitivanja u kojem je sudjelovao 31 bolesnik koji se bliži kraju života bio je utvrditi dijagnostičku uspješnost florbetabena (^{18}F) u otkrivanju gustoće kortikalnih neuritičkih plakova (nema ili su rijetki naspram umjereni ili česti) kako je utvrđeno prema CERAD kriterijima. Rezultati PET-a uspoređeni su s maksimalnom gustoćom neuritičkih plakova izmjenom na slojevima srednjeg frontalnog girusa, gornjeg i srednjih temporalnih girusa, donjem parijetalnom režnju, hipokampusu i drugim područjima mozga, tijekom obdukcije bolesnika. Kognitivni status ispitanika nije se mogao pouzdano izmjeriti. U svih je 31 ispitanika slijepo očitavanje slika dobivenih PET-om koje su provela 3 dijagnostičara većinom pokazalo osjetljivost tumačenja od 100% (95% CI: 80,5-100%) i specifičnost 85,7% (95% CI: 67,4-100%). U post-hoc analizi osjetljivosti i specifičnosti većine tumačenja nalaza PET-a naspram histopatologije u većoj populaciji (74 bolesnika) iznosila je 97,9% (95% CI: 93,8-100%) i 88,9% (95% CI: 77-100%).

Osjetljivost i specifičnost florbetabena (^{18}F) u otkrivanju beta-amiloidnih depozita dodatno je proučavana u jednom ispitivanju u kojem je druga skupina od 5 elektronički podučeni dijagnostičara na slijepo tumačila slike 54 ispitanika koji su u ključnom ispitivanju bili praćeni do obdukcije. Histopatološki kriteriji nisu se poklapali s CERAD kriterijima. Njihovi rezultati bili su lošiji od rezultata dobivenih u ključnom ispitivanju: osjetljivost se kretala između 77,5 do 90%, a specifičnost između 62,5 do 85,7%. Fleissov koefficijent korelacije kretale su se u rasponu od 0,68 do 0,87. Uspoređujući rezultate tumačenja nalaza PET-a s histopatološkom procjenom učinjenom kod svih ispitanika (isto kao u izvornom ključnom ispitivanju i post-hoc analizi istog), osjetljivosti i specifičnosti su većinom iznosile 100% (95% CI: 89,4-100%) i 71,4% (95% CI: 52,1-90,8%).

U longitudinalnom je ispitivanju 45 ispitanika s kliničkom dijagnozom blagog oštećenja kognitivne funkcije (MCI) na početku podvrgnuto PET-i uz primjenu florbetabena (^{18}F) te su 24 mjeseca praćeni kako bi se ocijenila povezanost između oslikavanja uz primjenu florbetabena (^{18}F) i promjena dijagnostičkog statusa. Dvadeset devet (64,4%) bolesnika s MCI su bila pozitivna u PET oslikavanju uz primjenu florbetabena (^{18}F). U 19 (42,2%) bolesnika je nakon 24 mjeseci praćenja klinički dijagnosticirana Alzheimerova bolest. Od 29 bolesnika s blagim oštećenjem kognitivne funkcije u kojih je nalaz PET oslikavanja bio pozitivan, 24 mjeseca kasnije je klinički dijagnosticirana Alzheimerova bolest u njih 19 (65,5%), u usporedbi s 0 (0%) takve dijagnoze od 16 bolesnika s negativnim nalazom PET oslikavanja. Osjetljivost oslikavanja uz florbetaben (^{18}F) pri utvrđivanju stope konverzije iz blagog oštećenja kognitivne funkcije u Alzheimerovu bolest u 19 bolesnika iznosila je 100%, dok je specifičnost u 26 bolesnika u kojih nije došlo do konverzije iznosila 61,5% (95% CI: 42,8-80,2%), pri čemu je omjer pozitivne vjerojatnosti bio 2,60 (1,60-4,23). Ustroj navedenog ispitivanja ne omogućuje procjenu rizika progresije blagog oštećenja kognitivne funkcije u simptomatsku Alzheimerovu bolest.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka florbetabena (^{18}F) u svim podskupinama pedijatrijske populacije jer se lijek ne namjerava primjenjivati u pedijatrijskoj populaciji budući se bolest ili stanje za koje je ovaj lijek namijenjen javlja samo kod odraslih osoba, a specifičan lijek ne predstavlja značajnu prednost nad postojećim liječenjem za pedijatrijske bolesnike (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Deset minuta nakon intravenske bolus injekcije postiže se koncentracija radioaktivnosti od 2-3% injicirane doze/l u arterijskoj plazmi.

Florbetaben (^{18}F) se vezuje na bjelančevine plazme s visokim afinitetom (>98,5%).

Nakupljanje u organima

Nakupljanje radioaktivnosti u mozgu događa se brzo, dosežući 6% injicirane radioaktivnosti u 10 minuta nakon injekcije.

Podaci u zdravih kontrolnih ispitanika pokazuju relativno nisku razinu nakupljanja florbetabena (^{18}F) u korteksu. Najveće nakupljanje primijećeno je u ponsu i bijeloj tvari. U ispitanika s Alzheimerovom bolešću primijećeno je značajno veće nakupljanje u kortikalnim regijama i striatumu u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. U ispitanika s Alzheimerovom bolešću, kao i u kontrolnih ispitanika, razina retencije u ponsu i drugim regijama bijele tvari je visoka.

U nekim je slučajevima također utvrđeno nakupljanje u ekstracerebralnim strukturama kao što su lice, vlasište i kosti. Razlozi zbog kojih dolazi do tog nakupljanja nisu poznati, no moguće je da je to posljedica akumulacije florbetabena (^{18}F), nekog od njegovih radioaktivnih metabolita ili radioaktivnosti u krvi.

Rezidualna aktivnost u sagitalnom sinusu može se ponekad opaziti najvjerojatnije zbog prisustva obilježivača u krvi.

Biofizikalna osnova retencije florbetabena (^{18}F) u bijeloj tvari u živom ljudskom mozgu se ne može u potpunosti objasniti. Pretpostavlja se da nespecifično vezanje radiofarmaceutika na mijelinske ovojnice koje sadržavaju lipide može pridonijeti retenciji u bijeloj tvari.

Eliminacija

Florbetaben (^{18}F) se eliminira iz plazme bolesnika s Alzheimerovom bolešću sa srednjom vrijednošću biološkog poluvijeka od oko 1 sat. Radioaktivnost u krvi je nemjerljiva otprilike 4 sata nakon injekcije. Na temelju *in vitro* ispitivanja, florbetaben (^{18}F) se metabolizira pretežno putem CYP2J2 i CYP4F2. Dvanaest sati nakon injekcije, do približno 30% ubrizgane radioaktivnosti se izlučuje mokraćom. Vremenske točke izvan tog vremenskog okvira nisu omogućile daljnje određivanje količine aktivnosti u mokraći.

Poluvijek

Fluor (^{18}F) ima fizički poluvijek od 110 minuta.

Dvanaest sati nakon injekcije 98,93 % aktivnosti se raspada, a 24 sata nakon injekcije 99,99 % aktivnosti je raspadnuto.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije opisana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije te toksičnosti i genotoksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza. Potencijalna toksičnost ponovljenih intravenskih injekcija florbetabena (^{18}F) primijenjenih tijekom 28 dana ispitana je na štakorima i psima, pri čemu je utvrđeno da je razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl., No-observed-adverse-effect level, NOAEL) najmanje 20 puta veća od najveće doze u ljudi.

Dugotrajna ispitivanja i ispitivanja karcinogenosti nisu provedena, jer ovaj lijek nije namijenjen za redovitu ili kontinuiranu primjenu.

Ispitivanja o reproduktivnoj toksičnosti nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

askorbatna kiselina
etanol, bezvodni
makrogol 400
natrijev askorbat (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Do 10 sati od završetka sinteze.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Radiofarmaceutike je potrebno čuvati u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od bezbojnog stakla tipa I, od 15 ml, zatvorena klorbutilnim čepom i aluminijskim prstenom.

Jedna višedozna bočica sadrži 1 do 10 ml otopine, što odgovara 300 do 3000 MBq na dan i sat kalibriranja (ToC).

Zbog razlika u proizvodnom postupku, neke bočice mogu biti isporučene s probušenim gumenim čepom.

Veličina pakiranja: jedna bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće upozorenje

Radiofarmaceutike smiju preuzeti, upotrijebiti i primijeniti samo ovlaštene osobe u za to namijenjenim kliničkim uvjetima. Njihovo preuzimanje, čuvanje, primjena, prijenos i zbrinjavanje podložni su propisima i/ili odgovarajućim dozvolama koje izdaje nadležna službena organizacija.

Radiofarmaceutici se moraju pripremiti na način koji zadovoljava i zahtjeve sigurnosti kod zračenja i zahtjeve farmaceutske kvalitete. Treba poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere opreza.

Ako je bočica oštećena, lijek se ne smije upotrijebiti.

Postupci primjene moraju se provesti tako da se rizik od kontaminacije lijeka i ozračivanja osoblja svede na najmanju moguću mjeru. Obavezna je uporaba odgovarajuće zaštitne opreme.

Primjena radiofarmaceutika rizična je za druge osobe (uključujući trudne zdravstvene djelatnice) jer može doći do vanjskog zračenja ili kontaminacije uslijed prolijevanja mokraće, povraćanja itd., zbog toga se moraju poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/906/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. veljače 2014

Datum obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMetriJA

Tablica u nastavku prikazuje dozimetriju izračunatu pomoću OLINDA (engl., **Organ Level Internal Dose Assessment**) softvera.

Procijenjene apsorbirane doze zračenja u organima su navedene u Tablici 3, dobivene od zdravih dobrovoljaca bijele rase (n=17). Dozimetrijski izračuni su prilagođeni za model odrasle osobe (s tjelesnom težinom od 70 kg).

Tablica 4: Procijenjene apsorbirane doze zračenja od intravenske injekcije Neuraceqa ispitanicima bijele rase

| Organ | Apsorbirana doza po primijenjenoj aktivnosti [mGy/MBq] |
|----------------------------|--|
| Nadbubrežna žlijezda | 0,0130 |
| Mozak | 0,0125 |
| Dojke | 0,0074 |
| Žučni mjehur | 0,137 |
| Probavni sustav | |
| Donji dio debelog crijeva | 0,0351 |
| Tanko crijevo | 0,0314 |
| Želudac | 0,0116 |
| Gornji dio debelog crijeva | 0,0382 |
| Srce | 0,0139 |
| Bubrezi | 0,0238 |

| | |
|---------------------------------|---------------|
| Jetra | 0,0386 |
| Pluća | 0,0148 |
| Mišići | 0,00948 |
| Jajnici | 0,0156 |
| Gušterača | 0,0139 |
| Crvena koštana srž | 0,0122 |
| Osteogene stanice | 0,0148 |
| Koža | 0,00689 |
| Slezena | 0,0102 |
| Testisi | 0,00913 |
| Timus | 0,00892 |
| Štitnjača | 0,00842 |
| Mokraćni mjehur | 0,0695 |
| Maternica | 0,0163 |
| Ostali organi | 0,0110 |
| Efektivna doza (mSv/MBq) | 0,0193 |

Efektivna doza nakon primjene maksimalne preporučene doze aktivnosti od 360 MBq u odrasle osobe težine 70 kg iznosi približno 7,0 mSv. Ako se istovremeno provodi CT oslikavanje kao dio PET pretrage, izloženost ionizirajućem zračenju povećat će se u mjeri koja ovisi o postavkama primijenjenima za CT oslikavanje. Kod primjene aktivnosti od 360 MBq uobičajena doza zračenja za ciljni organ (mozak) iznosi 4,5 mGy.

Kod primjene aktivnosti od 360 MBq uobičajene doze zračenja u kritičnim organima su sljedeće: 49,3 mGy za žučni mjehur, 25,0 mGy za mokraćni mjehur, 13,8 za stijenku gornjeg dijela debelog crijeva, 12,6 mGy za stijenku donjeg dijela debelog crijeva, 11,3 mGy za tanko crijevo i 13,9 mGy za jetru.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Način pripreme

Prije uporabe mora se pregledati pakiranje i izmjeriti aktivnost uređajem za mjerenje aktivnosti.

Lijek se iz bočice mora izvlačiti u aseptičkim uvjetima. Prije otvaranja bočice čep se mora dezinficirati, a zatim se otopina iz bočice izvlači kroz čep uz pomoć jednodozne štrcaljke opremljene odgovarajućim zaštitnim pokrovom i sterilne igle za jednokratnu uporabu ili uz pomoć odobrenog automatiziranog sustava za primjenu. Ako je bočica oštećena, lijek se ne smije upotrijebiti.

Florbetaben (^{18}F) se ne smije razrjeđivati.

Doza se primjenjuje polaganom intravenskom bolus injekcijom (6 sekundi/ml), nakon čega se daje oko 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijeva klorida za injekciju kojom se osigurava primjena cjelokupne doze lijeka. Ako injekcijski volumen iznosi između 0,5 i 1 ml, treba koristiti samo štrcaljke odgovarajuće veličine (1 ml), a štrcaljku je potrebno isprati s otopinom natrijevog klorida.

Florbetaben (^{18}F) se mora injicirati intravenski kako bi se izbjeglo ozračivanje zbog lokalne ekstravazacije te pojava artefakata na snimkama.

Kontrola kvalitete

Otopinu je prije uporabe potrebno vizualno pregledati. Smije se upotrijebiti samo bistra otopina u kojoj nema vidljivih čestica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd.
Unit 19, Quadrum Park, Old Portsmouth Road, Peasmarsh, Guildford, Surrey, GU3 1LU
Ujedinjeno Kraljevstvo

BV Cyclotron VU
De Boelelaan 1081
1081 HV Amsterdam
Nizozemska

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

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

Cis Bio International
14 rue de la Grang aux Belles
75010 Pariz
Francuska

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

Cis Bio International
Hôpital Xavier Arnozan
Avenue du Haut Lévêque
33600 Pessac (Bordeaux)
Francuska

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

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH
Marchioninistrasse 15
81377 Munich
Njemačka

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

Life Radiopharma Bonn GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Njemačka

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10
1200 Brussels
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.:Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije puštanja lijeka u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja će usuglasiti konačni obrazovni program s nadležnim nacionalnim tijelom.

Nositelj odobrenja će osigurati da, nakon razgovora i dogovora s nacionalnim nadležnim tijelom u svakoj državi članici u kojoj se Neuraceq stavlja na tržište, pri puštanju lijeka u promet i nakon puštanja lijeka u promet, svi liječnici za koje se očekuje da će koristiti Neuraceq imaju pristup programu obuke kako bi se osigurala točna i pouzdana interpretacija slika dobivenih PET-om.

Program obuke treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Podatke o patologiji nakupljanja amiloida u Alzheimerovoj bolesti;
- Značajne informacije o Neuracequ kao obilježivaču β -amiloida pri snimanju PET-om, uključujući odobrene indikacije prema Sažetku opisa svojstava lijeka, ograničenja uporabe Neuraceqa, pogreške u tumačenju, sigurnosne informacije i rezultate kliničkih ispitivanja o primjeni Neuraceqa u dijagnostici;
- Pregled kriterija očitavanja nalaza dobivenih PET-om, uključujući i metodu pregleda slika, kriterije za tumačenje i prikaz slika koje objašnjavaju metodologiju tumačenja;
- Materijal za obuku treba uključiti prikaz slučajeva snimanja PET-om uz Neuraceq s ispravnim tumačenjem slika dobivenih PET-om od strane iskusnog dijagnostičara s iskustvom u očitavanju slika dobivenih PET-om uz Neuraceq u svrhu samoocjenjivanja i samoprovjere što će biti ponuđeno svakom vježbeniku. Obuka bi trebala uključivati dovoljan broj jasno pozitivnih i jasno negativnih slučajeva kao i nejasne slučajeve. Slučajeve je potrebno potvrditi histopatološkim nalazima, ako je moguće.
- Potrebno je osigurati stručnost i kvalificiranost instruktora.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

METALNA KUTIJA (s plavim okvirom)

1. NAZIV LIJEKA

Neuraceq 300 MBq/ml otopina za injekciju
florbetaben (¹⁸F)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 300 MBq florbetabena (¹⁸F) na dan i sat kalibriranja.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Askorbatna kiselina, bezvodni etanol, makrogol 400, natrijev askorbat (za podešavanje pH), voda za injekcije
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
Ref. klijenta

Aktivnost: {XXX} MBq u {XX} ml

ToC: {DDMMGGGG}{XX}h{XX} {vremenska zona}

Volumen: {XX} ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Višedozno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO



Radioaktivni materijal

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd., UK

BV Cyclotron VU, Nizozemska

Cis Bio International, Nancy, Francuska

Cis Bio International, Nîmes, Francuska

Cis Bio International, Pariz, Francuska

Cis Bio International, Rennes, Francuska

Cis Bio International, Pessac, Francuska

Life Radiopharma Berlin GmbH, Njemačka

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH, Njemačka

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

Life Radiopharma Bonn GmbH, Njemačka

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Austrija

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgija

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD/MM/GGGG} {XX} h {XX} {vremenska zona}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/906/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

<Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma>

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Nije primjenjivo.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

<Nije primjenjivo.>

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

OLOVNI SPREMNIK (bez plavog okvira)

1. NAZIV LIJEKA

Neuraceq 300 MBq/ml otopina za injekciju
florbetaben (¹⁸F)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 300 MBq florbetabena (¹⁸F) na dan i sat kalibriranja.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Askorbatna kiselina, bezvodni etanol, makrogol 400, natrijev askorbat, voda za injekcije
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
Jedna višedozna bočica

Aktivnost: {XXX} MBq u {XX} ml

ToC: {DDMMGGGG} {XX}h{XX} {vremenska zona}

Volumen: [XX] ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Višedozno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO



Radioaktivan materijal.

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd., UK

BV Cyclotron VU, Nizozemska

Cis Bio International, Nancy, Francuska

Cis Bio International, Nîmes, Francuska

Cis Bio International, Pariz, Francuska

Cis Bio International, Rennes, Francuska

Cis Bio International, Pessac, Francuska

Life Radiopharma Berlin GmbH, Njemačka

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH, Njemačka

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

Life Radiopharma Bonn GmbH, Njemačka

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Austrija

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgija

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD/MM/GGGG} {XX}h{XX} {vremenska zona}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od ionizirajućeg zračenja (olovni spremnik).

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/906/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

<Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma>

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Nije primjenjivo.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

<Nije primjenjivo.>

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Neuraceq 300 MBq/ml otopina za injekciju
florbetaben (¹⁸F)
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: ToC + 6 h

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Akt.: ≤ 3000 MBq na ToC (vidjeti vanjsko pakiranje)

6. DRUGO



Radioaktivan materijal.

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd., UK

BV Cyclotron VU, Nizozemska

Cis Bio International, Nancy, Francuska

Cis Bio International, Nîmes, Francuska

Cis Bio International, Pariz, Francuska

Cis Bio International, Rennes, Francuska

Cis Bio International, Pessac, Francuska

Life Radiopharma Berlin GmbH, Njemačka

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH, Njemačka

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

Life Radiopharma Bonn GmbH, Njemačka

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Austrija

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgija

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Neuraceq 300 MBq/ml otopina za injekciju florbetaben (¹⁸F)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku specijalistu nuklearne medicine koji će nadzirati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti vašeg liječnika specijalista nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Neuraceq i za što se koristi
2. Što morate znati prije primjene Neuraceqa
3. Kako se primjenjuje Neuraceq
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Neuraceq
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Neuraceq i za što se koristi

Ovaj lijek je radiofarmaceutik koji se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Neuraceq sadrži djelatnu tvar florbetaben (¹⁸F).

Neuraceq se daje osobama koje imaju tegoba s pamćenjem kako bi liječnici mogli provesti snimanje mozga koje se naziva PET oslikavanje. PET oslikavanje primjenom Neuraceqa zajedno s drugim testovima moždane funkcije, liječnicima pomaže utvrditi imate li u mozgu naslage β-amiloida. Ovaj lijek namijenjen je samo za primjenu u odraslih.

O nalazima pretrage trebate razgovarati s liječnikom koji je zatražio oslikavanje.

Primjena Neuraceqa podrazumijeva izlaganje malim količinama radioaktivnosti. Vaš liječnik i specijalist nuklearne medicine zaključili su da prednosti ove pretrage u kojoj se primjenjuje radiofarmaceutik nadmašuju rizik od izlaganja zračenju.

2. Što morate znati prije primjene Neuraceqa

Nemojte primjenjivati Neuraceq

- ako ste alergični na florbetaben (¹⁸F) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku specijalistu nuklearne medicine prije nego Vam daju Neuraceq:

- ako imate tegoba s bubrezima
- ako imate tegoba s jetrom
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni
- ako dojite

Djeca i adolescenti

Neuraceq nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina.

Drugi lijekovi i Neuraceq

Obavijestite svog liječnika nuklearne medicine ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove jer oni mogu ometati tumačenje snimaka PET snimanja.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Morate obavijestiti liječnika specijalistu nuklearne medicine prije nego primite Neuraceq ako postoji mogućnost da ste trudni, ako Vam je izostala mjesečnica ili ako dojite. Ako niste sigurni, važno je da razgovarate sa specijalistom nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.

Trudnoća

Liječnik specijalist nuklearne medicine dat će Vam ovaj lijek u trudnoći samo ako je očekivana korist veća od rizika.

Dojenje

Ne smijete dojitijekom 24 sata nakon injekcije. Tijekom tog perioda izdojite mlijeko i bacite ga. Nastavak dojenja mora odobriti specijalist nuklearne medicine koji nadzire postupak.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neuraceq ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Neuraceq sadrži etanol i natrijev askorbat

- Ovaj lijek sadrži 15 vol % etanola (alkohola), tj. do 1,2 g po dozi, što odgovara 30 ml piva, 12,5 ml vina po dozi.
Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.
O tome treba voditi računa u trudnica ili dojilja, djece te visokorizičnih skupina ljudi poput bolesnika s bolešću jetre ili epilepsijom.
- Ovaj lijek sadrži 33 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi. To odgovara 1,6 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako se primjenjuje Neuraceq

Postoje strogi zakoni o uporabi, rukovanju i odlaganju radiofarmaceutika. Neuraceq se primjenjuje samo u posebno kontroliranim prostorima. Ovaj lijek će primijeniti i njime rukovati samo profesionalne osobe obučene za njegovu sigurnu primjenu. Te će osobe biti posebno oprezne kako bi lijek primijenile na siguran način i govorit će Vam što u pojedinom trenutku rade.

Doza

Liječnik specijalist nuklearne medicine koji će nadzirati postupak odredit će količinu Neuraceqa primjerenu u Vašem slučaju. Bit će to najniža količina lijeka potrebna za dobivanje željenih informacija. Uobičajena preporučena količina koja se primjenjuje u rasponu za odrasle je 300 MBq (megabecquerel je jedinica kojom se izražava radioaktivnost).

Primjena Neuraceqa i provedba postupka

Neuraceq se primjenjuje u obliku injekcije u venu (intravenska injekcija) nakon koje se daje otopina natrijeva klorida kojom se osigurava primjena cjelokupne doze.

Jedna injekcija je dovoljna za oslikavanje koje je potrebno liječniku.

Trajanje postupka

Oslikavanje mozga provodi se obično 90 minuta nakon primjene Neuraceqa.

Liječnik specijalist nuklearne medicine reći će Vam koliko postupak obično traje.

Nakon primjene Neuraceqa, morate:

Izbjegavati blizak kontakt s malom djecom i trudnicama tijekom 24 sata nakon injekcije.

Liječnik specijalist nuklearne medicine reći će Vam morate li poduzeti posebne mjere opreza nakon što primite ovaj lijek. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine.

Ako primite više Neuraceqa nego što ste trebali

Predoziranje nije vjerojatno jer ćete primiti samo jednu dozu Neuraceqa, i to pod strogim nadzorom liječnika specijalista nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.

Međutim, u slučaju predoziranja primit ćete odgovarajuće liječenje. Konkretno, liječnik specijalist nuklearne medicine koji provodi postupak može primijeniti određene metode kojima se povećava učestalost mokrenja i stolice kako bi se ubrzalo uklanjanje radioaktivnosti iz tijela.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom lijeka, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine koji nadgleda postupak.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće nuspojave uključuju:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Reakcije na mjestu injekcije: bol na mjestu injekcije, crvenilo kože na mjestu injekcije (eritem na mjestu injekcije /primjene)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Osjećaj pečenja, glavobolja, neuralgija (intenzivna, obično povremena bol duž živca), tremor (nevoljni podrhtavajući pokreti)
- Žile: navale crvenila (naglo crvenilo lica i/ili vrata), hematoma (modrice, crni i plavi tragovi), hipotenzija (nizak krvni tlak)
- Želudac: proljev, mučnina
- Jetra: poremećena jetrena funkcija
- Koža: hiperhidroza (prekomjerno znojenje), osip, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka (akutno stanje s crvenilom poput ospica uz moguću pojavu mjehurića i ranica)
- Mišići i kosti: nelagoda u udovima, bol u ekstremitetima
- Promjene na mjestu injekcije: nadraženost na mjestu primjene injekcije, bol i nelagoda oko mjesta injekcije, hematoma na mjestu injekcije (modrice, crni i plavi tragovi na mjestu injekcije), toplina na mjestu injekcije, umor, osjećaj vrućine, vrućica (povišena tjelesna temperatura)
- Poremećeni rezultati krvnih pretraga: povišene razine kreatinina u krvi (smanjena funkcija bubrega)

Ovaj radiofarmaceutik izlaže bolesnika malim količinama ionizirajućeg zračenja koje se povezuje s minimalnim rizikom od razvoja raka i nasljednih poremećaja.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti vašeg liječnika specijalista nuklearne medicine. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Neuraceq

Vi nećete morati čuvati ovaj lijek. Za čuvanje ovog lijeka u za to namijenjenom prostoru odgovoran je liječnik specijalist. Radiofarmaceutike treba čuvati u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječniku specijalisti:

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, naljepnici zaštitnog spremnika i naljepnici bočice iza oznake Rok valjanosti.
- Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Neuraceq sadrži

- Djelatna tvar je florbetaben (^{18}F). Jedan ml otopine za injekciju sadrži 300 MBq florbetabena (^{18}F) na dan i sat kalibriranja. Aktivnost po bočici kreće se u rasponu od 300 MBq do 3000 MBq na datum i vrijeme kalibracije.
- Drugi sastojci su askorbatna kiselina, bezvodni etanol, makrogol 400, natrijev askorbat i voda za injekcije (vidjeti dio 2 „Neuraceq sadrži etanol i natrijev askorbat“).

Kako Neuraceq izgleda i sadržaj pakiranja

Neuraceq je bistra, bezbojna otopina za injekciju. Dolazi se u bezbojnoj staklenoj bočici od 15 ml, zatvorenoj gumenim čepom i aluminijskim prstenom.

Jedna višedozna bočica sadrži 1 do 10 ml otopine, što odgovara 300 do 3000 MBq florbetabena (^{18}F) na dan i sat kalibriranja.

Veličina pakiranja je 1 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd.
Unit 19, Quadrum Park, Old Portsmouth Road
Peasmarsh, Guildford, Surrey, GU3 1LU
Ujedinjeno Kraljevstvo

BV Cyclotron VU
De Boelelaan 1081

1081 HV Amsterdam
Nizozemska

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

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

Cis Bio International
14, rue de la Grange aux Belles
75010 Pariz
Francuska

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

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

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

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH
Marchioninistrasse 15
81377 Munich
Njemačka

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

Life Radiopharma Bonn GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Njemačka

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjeloviti sažetak opisa svojstava lijeka za Neuraceq priložen je u pakiranju lijeka kao zaseban dokument, a cilj mu je zdravstvenim radnicima pružiti dodatne znanstvene i praktične informacije o primjeni i uporabi ovoga radiofarmaceutika.

Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka {sažetak opisa svojstava lijeka mora biti priložen u kutiji}.