

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Neuraceq 300 MBq/ml roztwór do wstrzykiwań

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 300 MBq florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) w dniu i godzinie kalibracji.

Aktywność na fiolkę wynosi od 300 MBq do 3000 MBq w dniu i godzinie kalibracji.

Fluor ( $^{18}\text{F}$ ) rozpada się do stabilnego tlenu ( $^{18}\text{O}$ ) o okresie półtrwania około 110 minut, emitując promieniowanie pozytonowe o energii 634 keV, a następnie promieniowanie anihilacji fotonu o energii 511 keV.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera do 1,2 g etanolu i do 33 mg sodu w jednej dawce (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Neuraceq jest preparatem radiofarmaceutycznym wskazanym do badań z zastosowaniem Pozytonowej Tomografii Emisyjnej (PET) z przetwarzaniem obrazu gęstości płytek neurotycznych z  $\beta$ -amyloidu w mózgach dorosłych pacjentów z zaburzeniami poznawczymi, w celu zdiagnozowania choroby Alzheimer'a (AD) i innych przyczyn zaburzeń poznawczych. Neuraceq powinien być stosowany łącznie z oceną kliniczną.

Ujemny skan wskazuje na niską lub zerową gęstość korowych płytek  $\beta$ -amyloidowych i nie wskazuje na rozpoznanie AD. Ograniczenia dotyczące interpretacji skanu dodatniego patrz punkty 4.4 i 5.1.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Skan PET z florbetabenem ( $^{18}\text{F}$ ) powinien być zlecany przez lekarzy doświadczonych w klinicznym leczeniu chorób neurodegeneracyjnych.

Obrazy po podaniu produktu Neuraceq powinny być interpretowane przez diagnostów przeszkolonych w interpretacji obrazów PET z florbetabenem ( $^{18}\text{F}$ ). W przypadku niepewności co do lokalizacji istoty szarej oraz granicy istoty szarej i istoty białej na skanie PET, zaleca się zastosowanie ostatnio zarejestrowanego w tym samym czasie badania metodą tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (RM) pacjenta w celu uzyskania połączonego obrazu PET-TK lub PET-RM (patrz punkt 4.4).

### Dawkowanie

Zalecana aktywność u osoby dorosłej wynosi 300 MBq florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ). Maksymalna dawka nie powinna być wyższa niż 360 MBq i nie może być niższa niż 240 MBq w chwili podawania. Objętość produktu Neuraceq do wstrzyknięcia może wynosić od 0,5 do 10 ml, aby zapewnić docelową aktywność 300 MBq w czasie podawania dożylnego.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od wieku.

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Należy zwracać szczególną uwagę na podawaną dawkę, gdyż w tej grupie pacjentów możliwa jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie (patrz punkt 4.4).

Szczególne badania zakresu i regulacji dawki dla produktu leczniczego w normalnych i szczególnych grupach pacjentów nie zostały przeprowadzone. Właściwości farmakokinetyczne florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby nie zostały opisane.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma wskazań do stosowania produktu Neuraceq u dzieci i młodzieży.

### Sposób podawania

Neuraceq jest przeznaczony do podawania dożylnego i do wielokrotnego dawkowania.

Aktywność florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) musi być zmierzona miernikiem aktywności (kalibratorem dawki) bezpośrednio przed wstrzyknięciem.

Produktu Neuraceq nie należy rozcieńczać.

Dawkę podaje się przez powolne dożylne wstrzyknięcie bolusa (6 s/ml), a następnie przepłukanie dojścia dożylnego z zastosowaniem w przybliżeniu 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu zapewnienia pełnego dostarczenia dawki. Jeżeli wstrzykiwana wartość mieści się w zakresie od 0,5 do 1 ml, należy stosować tylko strzykawki o odpowiedniej wielkości (1 ml) i należy przepłukać strzykawkę roztworem chlorku sodu (patrz punkt 2).

Wstrzyknięcie florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) musi być dożylne, w celu uniknięcia napromieniowania w wyniku wynacznienia miejscowego oraz artefaktów obrazu.

#### *Uzyskiwanie obrazu*

20-minutowy obraz PET powinien zostać uzyskany w przybliżeniu 90 minut po dożylnym podaniu produktu Neuraceq.

Pacjenci powinni być ułożeni w pozycji leżącej z głową umieszczoną tak, by mózg, w tym mózdzek, znajdował się w centrum pola widzenia skanera PET. Ograniczenie ruchu głowy taśmą lub innymi elastycznymi ogranicznikami może być stosowane. Rekonstrukcja powinna zawierać korektę osłabienia skutkującą wzdłużosiowymi rozmiarami piksela między 2,0 a 3,0 mm.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Indywidualne uzasadnienie korzyści/ryzyka

Dla każdego pacjenta, ekspozycja na promieniowanie musi być uzasadniona prawdopodobną korzyścią. Podawana dawka, w każdym przypadku, powinna być tak mała, jak tylko to możliwe do uzyskania wymaganej informacji diagnostycznej.

##### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U tych pacjentów szczególnie uważnie należy rozpatrywać stosunek korzyści do ryzyka, ponieważ możliwa jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie. Florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) jest wydalany przede wszystkim przez układ wątrobowo-żółciowy, a pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby są potencjalnie bardziej narażeni na promieniowanie (patrz punkt 4.2).

##### Dzieci i młodzież

Więcej informacji na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2 lub 5.1.

##### Interpretacja obrazów po podaniu produktu Neuraceq

Obrazy po podaniu produktu Neuraceq powinny być interpretowane przez diagnostów przeszkolonych w interpretacji obrazów PET z florbetabenem ( $^{18}\text{F}$ ). Ujemny skan wykazuje niską lub zerową gęstość korowych płytek  $\beta$ -amyloidowych. Dodatni skan wykazuje umiarkowaną lub dużą gęstość.

Obserwowano błędy interpretacji obrazów w ocenie gęstości mózgowych neurytycznych płytek  $\beta$ -amyloidowych, w tym skany fałszywie ujemne i fałszywie dodatnie.

Obrazy PET są odczytywane w orientacji wzdłużosiowej przy użyciu skali szarości. Diagnosta powinien porównać intensywność sygnału istoty szarej z maksymalną intensywnością sygnału istoty białej. Obraz powinien być analizowany w sposób systematyczny (Rysunek 1), zaczynając na poziomie mózdzku i przewijając w górę przez boczne płaty skroniowe i czołowe, a następnie na obszar tylnej kory zakrętu obręczy i przedlinka, ostatecznie zaś do płata ciemieniowego.

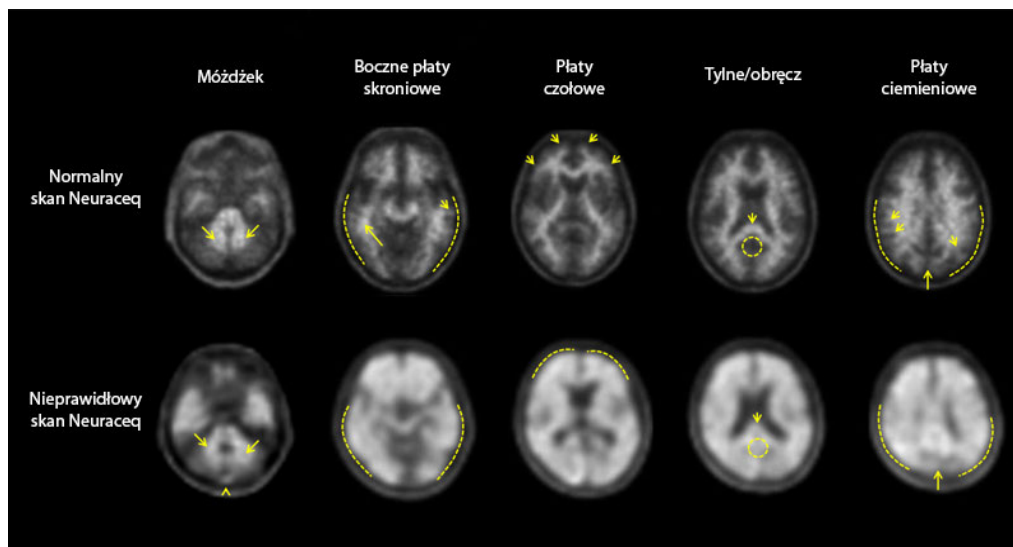
Interpretacja obrazów dokonywana jest wizualnie przez porównanie aktywności w korowej istocie szarej z aktywnością w sąsiedniej korowej istocie białej. Każdy z tych obszarów mózgu, boczne płaty skroniowe, czołowe i ciemieniowe oraz tylna kora zakrętu obręczy i przedklinek, powinien być systematycznie badany wizualnie i oceniany według punktacji miejscowego wychwyty znacznika korowego (RCTU) (Tabela 1).

**Tabela 1: Definicje miejscowego wychwyty znacznika korowego (RCTU)**

Wynik miejscowego wychwyty znacznika korowego	Stan do oceny
1 (Brak wychwyty znacznika)	Wychwyty znacznika (tj. intensywność sygnału) w istocie szarej w tym obszarze jest niższa niż w istocie białej.
2 (Umiarkowany wychwyty znacznika)	Mniejszy obszar wychwyty znacznika jest równy lub większy niż w istocie białej: wykracza poza obręczy istoty białej do zewnętrznego obrzeża korowego i obejmuje większość przekrojów w danym obszarze.
3 (Wyraźny wychwyty znacznika)	Duży zlewający się obszar wychwyty znacznika jest równy lub większy niż w istocie białej: wykracza poza obręczy istoty białej do zewnętrznego obrzeża korowego i obejmuje cały obszar, w tym większość przekrojów w danym obszarze.

Uwaga: Dla uzyskania wyniku wychwyty znacznika w korze, stwierdzona zmiana musi być obecna w większości przekrojów w tym obszarze.

**Rysunek 1: Obrazy Neuraceq PET pokazujące przykłady ujemnego skanu PET z florbetabenem (<sup>18</sup>F) (górną rząd) i dodatniego skanu (dolny rząd).**



Ogólna decyzja dotycząca wizualnej oceny skanu PET jest podejmowana indywidualnie w oparciu o wynik dwuelementowy: „dodatni” lub „ujemny”. Pacjent jest klasyfikowany jako „dodatni” lub „ujemny” w oparciu o obciążenie mózgu płytkami amyloidowymi - ocena BAPL, która jest pochodną oceny RCTU w czterech obszarach mózgu (Tabela 1).

**Tabela 2: Definicje obciążenia mózgu płytkami amyloidowymi (BAPL)**

Ocenianie	Ocena BAPL	Zasada oceniania
<b>Skan ujemny</b>	<b>1</b> Skan <b>bez</b> złożu beta-amyloidowego	Ocena RCTU 1 w każdym z 4 obszarów mózgu (boczne płaty skroniowe, zakręt obręczy + przedklinek, płaty ciemieniowe)
<b>Skan dodatni</b>	<b>2</b> Skan z <b>umiarkowanym</b> złożem beta-amyloidowym	Ocena RCTU 2 w którymkolwiek lub wszystkich 4 obszarach mózgu oraz brak oceny 3 w tych 4 obszarach
	<b>3</b> Skan z <b>wyraźnym</b> złożem beta-amyloidowym	Ocena RCTU 3 w co najmniej jednym z 4 obszarów mózgu

#### Ograniczenia stosowania

Skan pozytywny nie stanowi niezależnej diagnozy AD lub innych zaburzeń funkcji poznawczych, ponieważ odkładanie się płytek neurotycznych w istocie szarej może występować bezobjawowo w podeszłym wieku i przy niektórych otępieniach neurodegeneracyjnych (AD, otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie związane z chorobą Parkinsona).

Ograniczenia stosowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (MCI), patrz punkt 5.1.

Skuteczność florbetabenu (<sup>18</sup>F) w przewidywaniu rozwoju AD lub monitorowaniu reakcji na leczenie nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Niektóre skany mogą być trudne do interpretacji ze względu na szумы towarzyszące obrazom, atrofie ze ścięciem przekroju warstwy korowej lub rozmycie obrazu, które mogą prowadzić do błędów interpretacyjnych. W przypadkach, w których istnieje niepewność co do lokalizacji istoty szarej oraz granicy istoty szarej i istoty białej na skanie PET, a ostatnio zarejestrowany jednocześnie skan tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (RM) pacjenta jest dostępny, diagnosta

powinien zbadać połączony obraz PET-TK lub PET-RM celem wyjaśnienia związku radioaktywności PET z anatomią istoty szarej.

W niektórych przypadkach wykryto nasilony wychwyty w strukturach pozamózgowych, np. twarzy, skórze głowy i kościach. Czasem obserwuje się aktywność resztkową w zatoce strzałkowej (patrz punkt 5.2).

#### Po zabiegu

Bliski kontakt z niemowlętami i kobietami w ciąży powinien być ograniczony w czasie pierwszych 24 godzin po wstrzyknięciu.

#### Ostrzeżenia szczególne

Produkt leczniczy zawiera 33 mg sodu na dawkę co odpowiada 1,6 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 15 % v/v etanolu (alkoholu), tzn. do 1,2 g na dawkę, co jest równoważne 30 ml piwa, 12,5 ml wina na dawkę.

Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.

Środki ostrożności dotyczące zagrożenia dla środowiska patrz punkt 6.6.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji *in vivo*.

W testach wiązania radioligandów z wykorzystaniem szerokiego panelu zwierzęcych i ludzkich receptorów, kanałów jonowych i przekaźników żadne istotne wiązania nie zostały znalezione.

Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby nie wykazały żadnego potencjału do hamowania układu enzymatycznego cytochromu P450.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Gdy konieczne jest podawanie preparatów radiofarmaceutycznych kobietom w okresie rozrodczym, ważne jest określenie, czy kobieta jest w ciąży. W przypadku każdej kobiety, u której nie wystąpiła miesiączka, należy zakładać, że jest w ciąży, dopóki nie zostanie udowodnione, że jest inaczej. W razie wątpliwości co do jej potencjalnej ciąży (jeśli u kobiety nie wystąpiła miesiączka, jeśli miesiączka była bardzo nieregularna, itp.), pacjentce należy zaproponować alternatywne techniki bez zastosowania promieniowania jonizującego (jeśli istnieją).

#### Ciąża

Zabiegi z zastosowaniem radionuklidów przeprowadzone u kobiet w ciąży wiążą się również z narażeniem płodu na dawki promieniowania. W okresie ciąży powinno przeprowadzać się wyłącznie niezbędne badania, gdy prawdopodobne korzyści znacznie przewyższają ryzyko ponoszone przez matkę i płód.

Nie prowadzono badań u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu zbadania wpływu florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) przenika do mleka ludzkiego. Przed podaniem preparatu radiofarmaceutycznego matce, która karmi piersią, należy rozważyć możliwość wstrzymania

podawania radionuklidu do momentu, kiedy matka przestanie karmić piersią, co jest najwłaściwszym wyborem przy podawaniu preparatów radiofarmaceutycznych, mając na uwadze wydzielanie substancji wykazującej aktywność w mleku. Jeśli podanie jest konieczne, karmienie piersią należy przerwać na 24 godziny, a odciągnięty pokarm wyrzucić .

Bliski kontakt z niemowlętami i kobietami w ciąży powinien być ograniczony w czasie pierwszych 24 godzin po wstrzyknięciu.

#### Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Neuraceq nie wywiera wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Neuraceq oparty jest na danych z 1295 podań produktu Neuraceq 1077 osobom oraz 12 osobom, które otrzymały nośnik. Powtórzenia dawki w odstępie rocznym wykazało, że nie występowała żadna różnica w profilu bezpieczeństwa po pierwszym, drugim lub trzecim podaniu.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych. Działania niepożądane uszeregowano ze względu na częstość występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 3: Lista działań niepożądanych**

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zaburzenia nerwowe		Nerwoból Ból głowy Uczucie palenia Mimowolne drżenia
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie Zaczerwienienie Krwiak
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Toksyczne wykwity skórne Wysypka Nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle kończyn Dyskomfort kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Gorączka Zmęczenie Uczucie gorąca Ból w miejscu przekłucia naczynia Ból w miejscu wprowadzenia cewnika Krwiak w miejscu wstrzyknięcia Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia Reakcja w miejscu nakłucia Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia Uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Ekspozycja na promieniowanie jonizujące jest powiązana z wywoływaniem nowotworów i potencjalnym rozwojem wad wrodzonych. Jako że dawka skuteczna wynosi około 5,8 mSv, podczas podania maksymalnej zalecanej aktywności 300 MBq florbetabenu (<sup>18</sup>F) istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Ze względu na niewielką ilość florbetabenu (<sup>18</sup>F) w każdej dawce, przedawkowanie nie powinno powodować efektów farmakologicznych. W przypadku przedawkowania promieniowania, dawka



zaabsorbowana przez pacjenta powinna być obniżona, gdy to możliwe, przez zwiększenie eliminacji izotopu promieniotwórczego z organizmu poprzez częste oddawanie moczu i defekację. Przydatne może być oszacowanie dawki skutecznej, która została zastosowana.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: radiofarmaceutyczny preparaty diagnostyczny, ośrodkowy układ nerwowy, kod ATC: V09AX06

#### Mechanizm działania

Florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) wiąże się z blaszkami amyloidowymi w mózgu. *In vitro*, florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) wykazuje nanomolarne powinowactwo do syntetycznych włókien  $\beta$ -amyloidowych i homogenatu mózgu ze zmianami charakterystycznymi dla AD. Ponadto, wiązanie się florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) z płytkami  $\beta$ -amyloidowymi w pośmiertnych sekcjach mózgów pacjentów z AD wykazano autoradiograficznie i przy wsparciu immunohistochemii lub barwnika Bielschowsky'ego.

Nie oceniano korelacji ilościowej *in vivo* u pacjentów w schyłkowej fazie życia pomiędzy wychwytem florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) w istocie szarej kory, a złoгами beta-amyloidu w próbkach pobranych podczas sekcji zwłok. Wiązanie się *in vivo* florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) z innymi strukturami amyloidowymi lub innymi strukturami mózgu bądź receptorami pozostaje nieznane.

#### Działanie farmakodynamiczne

Florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) w produkcie Neuraceq występujący w niskich stężeniach chemicznych, nie wykazuje żadnej wykrywalnej aktywności farmakodynamicznej.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, wychwyty florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) w 7 uprzednio określonych obszarach kory mózgu (czołowy, ciemieniowy, skroniowy boczny i przyśrodkowy, potyliczny, ogonowy, tylnej kory zakrętu obręczy + przedklinka i przedniego zakrętu obręczy) i kory mózdzku mierzono ilościowo za pomocą standardowych wartości wychwyty (SUV). Wskaźniki korowe SUV (SURV, w stosunku do kory mózdzku) są wyższe u pacjentów z AD niż u zdrowych ochotników.

#### Skuteczność kliniczna

Kluczowe badanie u 31 pacjentów w schyłkowej fazie życia miało na celu ustalenie skuteczności diagnostycznej florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) w wykrywaniu gęstości blaszek amyloidowych (brak lub nieliczne vs umiarkowane lub częste) według kryteriów CERAD. Wyniki PET porównano z maksymalną gęstością płytek neurytycznych mierzoną w wycinkach zakrętu czołowego środkowego, zakrętów skroniowych górnego i środkowego, dolnej części płata ciemieniowego, hipokampu i innych obszarów mózgu podczas sekcji zwłok. Nie można było w sposób wiarygodny ocenić funkcji poznawczych u pacjentów. U wszystkich 31 pacjentów, maskowane wyniki badań obrazowych odczytane przez 3 diagnostów, wobec których zastosowano zaślepienie, dały w większości czułość odczytu na poziomie 100% (95% CI: 80,5-100%) i swoistość odczytu na poziomie 85,7% (95% CI: 67,4-100%). W analizie *post-hoc* czułość i swoistość większości wyników badań obrazowych PET wobec histopatologii w większej populacji (74 pacjentów) wyniosła 97,9% (95% CI: 93,8-100%) i 88,9% (95% CI: 77-100%).

Czułość i swoistość florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) w wykrywaniu obecności złożeń beta-amyloidu została dodatkowo zbadana w jednym dodatkowym, zaślepionym badaniu, w którym inna grupa 5 elektronicznie przeszkolonych diagnostów interpretowała obrazy uzyskane od 54 pacjentów, a następnie przeprowadziła sekcję w badaniu kluczowym. Kryteria histopatologiczne nie pokrywały się z kryteriami CERAD. Wyniki były niższe od wyników uzyskanych w badaniu kluczowym: zakres czułości od 77,5% do 90%, a zakres swoistości między 62,5% a 85,7%. Zgodność między oceniającymi z wykorzystaniem wartości kappa Fleissa wahała się od 0,68 do 0,87. Porównując wyniki odczytu badania PET z oceną histopatologiczną u wszystkich pacjentów (tą samą co

w oryginalnym badaniu kluczowym i analizie *post hoc*), w większości przypadków czułość wynosiła 100% (95% CI: 89,4–100%), a swoistość 71,4% (95% CI: 52,1–90,8%).

W badaniu długoterminowym 45 pacjentów, u których zdiagnozowano klinicznie MCI (łagodne zaburzenia poznawcze), poddano wstępnym badaniom obrazowym PET ( $^{18}\text{F}$ ) z florbetabenem i obserwowano przez 24 miesiące w celu oceny zależności pomiędzy obrazowaniem florbetabenem ( $^{18}\text{F}$ ), a zmianami w statusie diagnostycznym. 29 (64,4%) pacjentów z MCI miało dodatnie wyniki badań PET z florbetabenem ( $^{18}\text{F}$ ). Podczas 24-miesięcznej obserwacji u 19 pacjentów (42,2%) nastąpiła progresja zmian do klinicznej postaci choroby Alzheimera. Spośród 29 pacjentów z MCI, którzy mieli pozytywny wynik badania PET, u 19 (65,5%) stwierdzono kliniczną postać choroby Alzheimera po 24 miesiącach w porównaniu z 0 (0%) spośród 16 pacjentów, którzy mieli wyniki ujemne. Czułość badań obrazowych wykonanych z florbetabenem ( $^{18}\text{F}$ ) do zobrazowania wskaźnika konwersji MCI do AD u 19 pacjentów, u których stwierdzono konwersję, wyniosła 100%, swoistość u 26 pacjentów, u których nie nastąpiła konwersja, wyniosła 61,5% (95% CI: 42,8-80,2%), a dodatni współczynnik prawdopodobieństwa wyniósł 2,60 (1,60-4,23). Projekt tego badania nie pozwala na oszacowanie ryzyka progresji MCI do klinicznej AD.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z florbetabenem ( $^{18}\text{F}$ ) we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży, jako że choroba lub stan, w którym dany produkt leczniczy ma zastosowanie, występuje tylko w populacji dorosłych, a dany produkt leczniczy nie przedstawia wyraźnej przewagi terapeutycznej nad istniejącymi terapiami dla dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 stosowanie u dzieci i młodzieży).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Dystrybucja

Po wstrzyknięciu dożylnym bolusa, aktywność promieniowania rzędu 2-3% wstrzykniętej dawki osiąga się w osoczu krwi tętniczej 10 minut po wstrzyknięciu.

Florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (>98,5%).

### Wychwyty przez narządy

Wychwyty promieniowania w mózgu jest szybki, osiąga około 6% wstrzykniętej dawki promieniowania w 10 min po wstrzyknięciu.

Zdrowe grupy kontrolne wykazują stosunkowo niski poziom akumulacji florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) w korze mózgowej. Najwyższy poziom wychwyty zarejestrowano w moście i innych obszarach istoty białej. U pacjentów z AD, obszary korowe i prążkowiec wykazują znacznie większy wychwyty w porównaniu do grupy kontrolnej. U pacjentów z AD, jak w grupie kontrolnej, w moście i innych obszarach istoty białej akumulacja jest wysoka.

W niektórych przypadkach nasilony wychwyty wykryto także w strukturach pozamózgowych, np. twarzy, skórze głowy i kościach. Powód tej kumulacji jest nieznany, ale może być związany z gromadzeniem florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) lub dowolnego z jego radioaktywnych metabolitów, bądź z radioaktywnością we krwi. Tak niskie poziomy sygnałów w skórze głowy lub czaszce można łatwo odróżnić od wychwyty istoty szarej substancji na podstawie ich kształtu i położenia. Aktywność resztkowa w zatoce środkowo-strzałkowej może być czasami obserwowana wskutek obecności znacznika w nagromadzonej krwi.

Nie można ostatecznie wyjaśnić biofizycznych podstaw akumulacji florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) w istocie białej mózgu człowieka. Przypuszcza się, że niespecyficzne wiązanie preparatu radiofarmaceutycznego z zawierającą lipidy osłonką mielinową może przyczynić się do akumulacji w istocie białej.

### Eliminacja

Florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) jest usuwany z osocza pacjentów z AD ze średnim biologicznym okresem półtrwania wynoszącym około 1 godz. Nie można zmierzyć radioaktywności we krwi w około 4 godziny po wstrzyknięciu.

Na podstawie badań *in vitro*, florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) jest metabolizowany głównie przez CYP2J2 oraz CYP4F2.

W 12 godzin po wstrzyknięciu, około 30% dawki radioizotopu  $^{18}\text{F}$  jest wydalane z moczem. Punkty czasowe poza ramą czasową nie pozwalają na dalszą ocenę ilościową aktywności w moczu.

### Okres półtrwania

Fluor ( $^{18}\text{F}$ ) ma fizyczny okres półtrwania wynoszący 110 minut.

W 12 godzin po wstrzyknięciu zanika 98,93% aktywności, zaś w 24 godziny po wstrzyknięciu 99,99% .

### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Farmakokinetyka u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby nie została opisana.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Potencjalną toksyczność badano przez 28 dni na szczurach i psach za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć dożylnych florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ), a NOAEL był co najmniej 20 razy większy od maksymalnej dawki dla człowieka.

Badania dotyczące długotrwałego podawania i rakotwórczości nie zostały przeprowadzone, ponieważ produkt leczniczy nie jest przeznaczony do podawania regularnego lub ciągłego.

Badania toksyczności reprodukcyjnej nie zostały przeprowadzone.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE:**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas askorbinowy  
Etanol bezwodny  
Makrogol 400  
Askorbinian sodu (dla regulacji pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

Do 10 godzin od zakończenia syntezy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Przechowywanie preparatów radiofarmaceutycznych powinno być zgodne z krajowymi przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Bezbarwna fiolka ze szkła typu I o pojemności 15 ml, zamknięta gumowym korkiem i aluminiowym uszczelnieniem.

Każda fiolka wielodawkowa zawiera od 1 do 10 ml roztworu, w ilości odpowiadającej aktywności od 300 do 3000 MBq z dnia i godziny kalibracji (ToC).

W wyniku różnic w procesie wytwarzania możliwe jest, że niektóre fiolki są dostarczane z przebitymi korkami gumowymi.

Wielkość opakowania: jedna fiolka.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### Ostrzeżenie ogólne

Preparaty radiofarmaceutyczne powinny być odbierane, stosowane i podawane tylko przez upoważnione osoby w określonych warunkach klinicznych. Ich odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i usuwanie są regulowane przepisami i (lub) odpowiednimi licencjami właściwej organizacji oficjalnej.

Preparaty radiofarmaceutyczne powinny być przygotowane w sposób spełniający wymogi bezpieczeństwa radiologicznego i jakości farmaceutycznej. Należy zachować odpowiednie aseptyczne środki ostrożności.

Jeśli integralność fiolki jest naruszona, produkt nie powinien być stosowany.

Procedury podawania powinny być wykonywane w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia produktu leczniczego i napromieniowania personelu medycznego. Odpowiednie osłony są obowiązkowe.

Podawanie preparatów radiofarmaceutycznych stwarza zagrożenie dla innych osób (w tym pracowników opieki zdrowotnej będących w ciąży) z powodu promieniowania zewnętrznego lub skażenia pochodzącego z moczu, wymiocin, itp. Należy zachować środki ostrożności w zakresie ochrony radiologicznej zgodnie z krajowymi przepisami.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lutego 2014

Data przedłużenia pozwolenia:

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

## 11. DOZYMETRIA

Poniższa tabela pokazuje dozymetrię obliczoną przy użyciu oprogramowania OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment).

Szacowane dawki promieniowania wchłonięte przez narządy są wymienione w Tabeli 3, dostarczając dane od zdrowych ochotników rasy białej (n=17). Obliczenia dozymetryczne dostosowano do osoby dorosłej (o masie ciała 70 kg).

**Tabela 4: Szacunkowe dawki wchłoniętego promieniowania po dożylnym podaniu produktu Neuraceq osobom rasy białej**

Narząd	Dawka wchłonięta na podaną aktywność [mGy/MBq]
Nadnercze	0,0130
Mózg	0,0125
Piersi	0,0074
Pęcherzyk żółciowy	0,137
Przewód pokarmowy	
Dolna część jelita grubego	0,0351
Jelito cienkie	0,0314
Żołądek	0,0116
Górna część jelita grubego	0,0382
Serce	0,0139
Nerki	0,0238
Wątroba	0,0386
Płuca	0,0148
Mięśnie	0,00948
Jajniki	0,0156
Trzustka	0,0139
Szypik czerwony	0,0122
Komórki kościotwórcze	0,0148
Skóra	0,00689
Śledziona	0,0102
Jądra	0,00913
Grasica	0,00892
Tarczycyca	0,00842
Pęcherz moczowy	0,0695
Macica	0,0163
Pozostałe narządy	0,0110
<b>Dawka skuteczna (MSv/MBq)</b>	<b>0,0193</b>

Dawka skuteczna po podaniu maksymalnej zalecanej aktywności dawki 360 MBq dla dorosłego człowieka ważącego 70 kg wynosi około 7,0 mSv. Jeśli skan TK jest wykonywany równoległe jako część procedury PET, narażenie na promieniowanie jonizujące wzrasta w ilości zależnej od ustawień stosowanych w uzyskiwaniu skanu CT. Dla podanej aktywności 360 MBq typowa dawka promieniowania dla docelowego organu (mózg) wynosi 4,5 mGy.

Dla podanej aktywności 360 MBq typowe dawki promieniowania dostarczonego do narządów krytycznych, pęcherzyka żółciowego, pęcherza moczowego, górnej części jelita grubego, dolnej części jelita grubego, jelita cienkiego i wątroby wynoszą, odpowiednio, 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy i 13,9 mGy.

## **12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH**

### Sposób przygotowania

Pakiet musi być sprawdzony przed użyciem, a aktywność zmierzona za pomocą miernika aktywności.

Pobrania powinny być wykonywane w warunkach aseptycznych. Fiolki nie mogą być otwierane przed zdezynfekowaniem korka, roztwór powinien być pobierany przez korek za pomocą strzykawki jednorazowego użytku wyposażonej w odpowiednią osłonę ochronną oraz sterylną igłę jednorazowego użytku lub przy użyciu autoryzowanego zautomatyzowanego systemu podawania. Jeśli integralność fiolki jest naruszona, produkt leczniczy nie powinien być stosowany.

Florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) nie należy rozcieńczać.

Dawkę podać w powolnym dożylnym wstrzyknięciu-bolusie (6 s/ml) a następnie przepłukać dożylne dożylne 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu podania całej dawki. Jeżeli objętość wstrzykiwanej substancji mieści się w zakresie od 0,5 do 1 ml, należy stosować tylko strzykawki odpowiedniej wielkości (1 ml) oraz przepłukać strzykawkę roztworem chlorku sodu.

Wstrzyknięcie florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) musi być dożylne, aby uniknąć napromieniowania wskutek miejscowego wynaczynienia oraz artefaktów obrazowania.

### Kontrola jakości

Roztwór należy ocenić wzrokowo przed użyciem. Tylko klarowne roztwory bez widocznych cząstek powinny być stosowane.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd.  
Unit19, Quadrum Park, Old Portsmouth Road, Peasmarsh, Guildford, Surrey, GU31LU  
Wielka Brytania

BV Cyclotron VU  
De Boelelaan 1081  
1081 HV Amsterdam  
Holandia

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

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

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

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

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

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

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH  
Marchioninistrasse 15  
81377 Munich  
Niemcy

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



Life Radiopharma Bonn GmbH  
Spessartstr. 9  
53119 Bonn  
Niemcy

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA  
Avenue Hippocrate 10 bte 1527  
1200 Brussels  
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art.

107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

#### **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny uzgodni ostateczny program edukacyjny z krajowymi organami kompetentnymi.

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby po omówieniu i uzgodnieniu z krajowymi organami kompetentnymi w każdym państwie członkowskim, gdzie prowadzony jest obrót produktem Neuraceq, w momencie wprowadzania go do obrotu i po wprowadzeniu go do obrotu, wszyscy lekarze, którzy będą stosować Neuraceq mieli dostęp do programu szkoleniowego umożliwiającego dokładną i rzetelną interpretację obrazów PET.

Program szkoleniowy powinien obejmować następujące kluczowe elementy:

- Informacje na temat patologii amyloidu w chorobie Alzheimera.
- Odpowiednie informacje na temat produktu Neuraceq jako znacznika beta-amyloidu do badań PET, w tym informacje na temat zarejestrowanego wskazania wg ChPL, ograniczeń w stosowaniu produktu Neuraceq, błędów przy interpretacji, informacje dotyczące bezpieczeństwa i wyniki badań klinicznych informujących o stosowaniu diagnostycznym produktu Neuraceq.
- Przegląd kryteriów odczytu PET, w tym metodę analizy obrazów, kryteria interpretacji, a także obrazy ilustrujące metodologię odczytu.
- Materiały szkoleniowe powinny obejmować przypadki demonstracyjne PET dla produktu Neuraceq z prawidłową interpretacją skanów PET na potrzeby procedury samooceny i samokwalifikacji dla każdego szkolonego. Szkolenie powinno obejmować odpowiednią liczbę wyraźnie dodatnich i ujemnych przypadków, a także przypadki pośrednie. Przypadki powinny być potwierdzone histopatologicznie, jeśli jest to możliwe.
- Należy dopilnować, aby osoby szkolące posiadały odpowiednie doświadczenie i kwalifikacje.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**METALOWE PUDEŁKO** (z niebieską ramką)

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neuraceq 300 MBq/ml roztwór do wstrzykiwań  
florbetaben (<sup>18</sup>F)

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 300 MBq florbetabenu (<sup>18</sup>F) w dniu i godzinie kalibracji.

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas askorbinowy, etanol bezwodny, makrogol 400, askorbinian sodu (do regulacji pH), woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji, patrz ulotka.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Numer klienta

Aktywność: {XXX} MBq w {XX} ml

ToC: {DDMMRRRR} {XX}h{XX} {Strefa czasowa}

Objętość: [XX] ml

### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

Do wielokrotnego dawkowania

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE



Materiał radioaktywny

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd., Wielka Brytania

BV Cyclotron VU, Holandia

Cis Bio International, Nancy, Francja

Cis Bio International, Nîmes, Francja

Cis Bio International, Paris, Francja

Cis Bio International, Rennes, Francja

Cis Bio International, Pessac, Francja

Life Radiopharma Berlin GmbH, Niemcy

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH, Niemcy

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

Life Radiopharma Bonn GmbH, Niemcy

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Austria

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgia

## **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {DD/MM/RRRR} {XX}h{XX} {Strefa czasowa}

## **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

## **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z krajowymi przepisami.

## **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/906/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.>

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

<Nie dotyczy.>

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

<Nie dotyczy.>

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**  
**POJEMNIK OŁOWIOWY (bez niebieskiej ramki)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Neuraceq 300 MBq/ml, roztwór do wstrzykiwań  
florbetaben (<sup>18</sup>F)

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 300 MBq florbetabenu (<sup>18</sup>F) na dzień i godzinę kalibracji.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Kwas askorbinowy, bezwodny etanol, makrogol 400, askorbinian sodu, woda do wstrzykiwań.  
Więcej informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań  
Jedna wielodawkowa fiolka

Aktywność: {XXX} MBq w {XX} ml

ToC: {DDMMRRRR} {XX}h{XX} {Strefa czasowa}

Objętość: {XX} ml

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z treścią ulotki.  
Podanie dożylnie.  
Do wielokrotnego dawkowania.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**



Radiofarmaceutyk.

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd., Wielka Brytania

BV Cyclotron VU, Holandia



Cis Bio International, Nancy, Francja

Cis Bio International, Nîmes, Francja

Cis Bio International, Paris, Francja

Cis Bio International, Rennes, Francja

Cis Bio International, Pessac, Francja

Life Radiopharma Berlin GmbH, Niemcy

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH, Niemcy

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

Life Radiopharma Bonn GmbH, Niemcy

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Austria

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgia

## **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP {DD/MM/RRRR}{XX}h{XX}{Strefa czasowa}

## **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem jonizującym (ołowiana osłona).

## **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI SĄ STOSOWANE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/906/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.>

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

<Nie dotyczy.>

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

<Nie dotyczy.>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Neuraceq 300 MBq/ml roztwór do wstrzykiwań  
florbetaben (<sup>18</sup>F)  
Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP: ToC + 6 h

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

Akt. ≤ 3000 MBq w ToC (patrz opakowanie zewnętrzne)

**6. INNE**



Materiał radioaktywny

Alliance Medical Radiopharmacy Ltd., Wielka Brytania

BV Cyclotron VU, Holandia

Cis Bio International, Nancy, Francja

Cis Bio International, Nîmes, Francja

Cis Bio International, Paris, Francja

Cis Bio International, Rennes, Francja

Cis Bio International, Pessac, Francja

Life Radiopharma Berlin GmbH, Niemcy

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH, Niemcy

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

Life Radiopharma Bonn GmbH, Niemcy

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Austria

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgium

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta**

### **Neuraceq 300 MBq/ml roztwór do wstrzykiwań florbetaben (<sup>18</sup>F)**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej, który będzie nadzorował zabieg.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Neuraceq i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Neuraceq
3. Jak stosować lek Neuraceq
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Neuraceq
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Neuraceq i w jakim celu się go stosuje**

Preparat radiofarmaceutyczny przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Neuraceq zawiera substancję czynną florbetaben (<sup>18</sup>F).

Neuraceq podawany jest osobom z problemami z pamięcią, dzięki czemu lekarze mogą przeprowadzić rodzaj obrazowania mózgu, zwany skanem PET. Skan PET z produktem Neuraceq, wraz z innymi badaniami czynności mózgu, może pomóc lekarzowi określić, czy pacjent może mieć złogi β-amyloidowe w mózgu. Lek przeznaczony jest tylko dla dorosłych.

Wyniki testu należy omówić z lekarzem, który kierował pacjenta na badanie.

Zastosowanie produktu Neuraceq pociąga za sobą ekspozycję na niewielkie ilości promieniowania. Lekarz oraz lekarz medycyny nuklearnej uznali, że korzyści kliniczne tego zabiegu z preparatem radiofarmaceutycznym przewyższają ryzyko ekspozycji na promieniowanie.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Neuraceq**

##### **Kiedy nie stosować leku Neuraceq**

- jeśli pacjent ma uczulenie na florbetaben(<sup>18</sup>F) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania produktu Neuraceq należy omówić to z lekarzem medycyny nuklearnej, jeśli pacjent:

- ma problemy z nerkami
- ma problemy z wątrobą
- jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży
- karmi piersią

### **Dzieci i młodzież**

Neuraceq nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Neuraceq a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi specjalście w dziedzinie medycyny nuklearnej o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, ponieważ mogą one wpływać na interpretację obrazowania w badaniu PET.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że możesz być w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza medycyny nuklearnej przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży, spóźnia jej się miesiączka lub gdy karmi piersią, powinna poinformować o tym lekarza medycyny nuklearnej przed zastosowaniem tego leku. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej, który będzie nadzorował zabieg.

### Ciąża

Lekarz medycyny nuklearnej poda ten lek w okresie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko.

### Karmienie piersią

Należy przerwać karmienie piersią na czas 24 godzin po wstrzyknięciu. W tym okresie należy ściągać wydzielany pokarm i go usuwać. Karmienie piersią należy wznowić po konsultacji z lekarzem medycyny nuklearnej, który będzie nadzorował ten proces.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Neuraceq nie wywiera wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

### **Neuraceq zawiera etanol i askorbinian sodu**

- Lek zawiera 15 % v/v etanolu (alkoholu), tzn. do 1,2 g na dawkę, co jest równoważne 30 ml piwa, 12,5 ml wina na dawkę.
- Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.
- Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.
- Lek zawiera 33 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej dawce. Odpowiada to 1,6 % maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

## **3. Jak stosować Neuraceq**

Istnieją ścisłe przepisy dotyczące stosowania i usuwania preparatów radiofarmaceutycznych. Neuraceq można stosować wyłącznie w specjalnie kontrolowanych obszarach. Ten lek może być bezpiecznie stosowany wyłącznie przez przeszkolonych i wykwalifikowanych pracowników opieki zdrowotnej. Osoby te muszą zachować szczególną ostrożność w celu bezpiecznego stosowania leku oraz na bieżąco informować pacjenta o swoich działaniach.

### **Dawka**

Lekarz medycyny nuklearnej nadzorujący zabieg zdecyduje o dawce produktu Neuraceq zastosowanej w danym przypadku. Będzie to najmniejsza ilość konieczna do uzyskania pożądaných informacji.

Ilość zwykle podawana, zalecana dla osoby dorosłej wynosi 300 MBq (megabekerel to jednostka używana do określania radioaktywności).

### **Podawanie produktu Neuraceq i przeprowadzenie zabiegu**

Neuraceq jest podawany poprzez wstrzyknięcie do żyły (wstrzyknięcie dożylné), po którym następuje podanie roztworu chlorku sodu w celu zapewnienia pełnego dostarczenia dawki.

Jedno wstrzyknięcie jest wystarczające do przeprowadzenia skanowania wymaganego przez lekarza.

### **Czas trwania zabiegu**

Skanowanie mózgu przeprowadzane jest zazwyczaj 90 minut po podaniu produktu Neuraceq. Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o standardowym czasie trwania zabiegu.

### **Po podaniu produktu Neuraceq należy:**

Unikać wszelkiego bliskiego kontaktu z małymi dziećmi i kobietami w ciąży przez 24 godziny po wstrzyknięciu.

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje, jeśli zajdzie potrzeba podjęcia jakichkolwiek specjalnych środków ostrożności po otrzymaniu tego leku. W razie jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki produktu Neuraceq**

Przedawkowanie jest mało prawdopodobne, ponieważ pacjent otrzymuje tylko jedną dawkę produktu Neuraceq, dokładnie odmierzoną przez lekarza medycyny nuklearnej nadzorującego zabieg.

Jednakże w przypadku przedawkowania pacjent otrzyma odpowiednie leczenie. W szczególności, lekarz medycyny nuklearnej odpowiedzialny za zabieg może zastosować różne sposoby zwiększenia oddawania moczu i stolca, aby pomóc usunąć radioaktywność z organizmu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej nadzorującego zabieg.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Możliwe działania niepożądane:

**Często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia: ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie skóry w miejscu wstrzyknięcia (rumień w miejscu wstrzyknięcia/podania)

**Niezbyt często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- Uczucie pieczenia, ból głowy, nerwoból (intensywny, zazwyczaj przerywany ból wzdłuż przebiegu nerwu), drżenie (mimowolne ruchy drgające)
- Naczynia: uderzenia gorąca [nagle zaczerwienienie skóry twarzy i (lub) szyi], krwihak (siniak, ciemnosiny znak), niedociśnienie (niskie ciśnienie krwi)
- Żołądek: biegunka, nudności (uczucie mdłości)
- Wątroba: zaburzenia czynności wątroby
- Skóra: nadmierne pocenie się (nadmierne poty), wysypka, wykwity skórne (ostra wysypka skórna z odropodobnym rumieniem skóry, potencjalnie z pęcherzami i owrzodzeniami)
- Mięśnie i kości: dyskomfort kończyn, bóle kończyn
- Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia: podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, ból



- i dyskomfort wokół miejsca wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia (siniak, ciemnosiny znak w miejscu wstrzyknięcia), zwiększona ciepłota w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, uczucie gorąca, gorączka (podwyższona temperatura, gorączka)
- Nieprawidłowości w badaniach krwi: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (zmniejszenie czynności nerek)

Ten preparat radiofarmaceutyczny dostarczy niewielką dawkę promieniowania jonizującego, wiążącego się z minimalnym ryzykiem wywołania raka i zaburzeń wrodzonych.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać Neuraceq**

Pacjent nie będzie musiał przechowywać tego leku. Ten lek jest przechowywany pod nadzorem specjalisty w odpowiednich pomieszczeniach. Preparaty radiofarmaceutyczne powinny być przechowywane zgodnie z krajowymi przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, etykiecie zamieszczonej na osłonce oraz etykiecie zamieszczonej nafiolce po termin ważności
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Neuraceq**

- Substancją czynną leku jest florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ). Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 300 MBq florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) w dniu i godzinie kalibracji. Aktywność w przeliczeniu na fiolkę mieści się w przedziale od 300 MBq do 3000 MBq w dniu kalibracji oraz w jej trakcie.
- Pozostałe składniki to: kwas askorbinowy, makrogol 400, etanol bezwodny, askorbinian sodu, woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Neuraceq zawiera etanol i askorbinian sodu”).

### **Jak wygląda lek Neuraceq i co zawiera opakowanie**

Neuraceq jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań. Ten lek jest dostarczany w bezbarwnej fiolce ze szkła o pojemności 15 ml, zamkniętej gumowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem.

Każda fiolka wielodawkowa zawiera od 1 do 10 ml roztworu, w ilości odpowiadającej od 300 do 3000 MBq florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) w dniu i godzinie kalibracji.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

### **Podmiot odpowiedzialny**

Life Radiopharma Berlin GmbH  
Max-Planck-Straße 4  
12489 Berlin  
Niemcy  
e-mail: [gra@life-mi.com](mailto:gra@life-mi.com)

## **Wytwórca**

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

BV Cyclotron VU  
De Boelelaan 1081  
1081 HV Amsterdam  
Holandia

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

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

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

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

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

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

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH  
Marchioninistrasse 15  
81377 Munich  
Niemcy

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

Life Radiopharma Bonn GmbH

Spessartstr. 9  
53119 Bonn  
Niemcy

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA  
Avenue Hippocrate 10 bte 1527  
1200 Brussels  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego:

**Data ostatniej aktualizacji ulotki {miesiąc RRRR}.**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Pełna ChPL produktu Neuraceq jako odrębny dokument znajduje się w opakowaniu produktu, w celu zapewnienia fachowemu personelowi medycznemu pracownikom innych, dodatkowych, naukowych i praktycznych informacji dotyczących podawania i stosowania tego preparatu radiofarmaceutycznego.

Proszę zapoznać się z ChPL {ChPL powinna być zawarta w pudełku}.