

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Neuraceq 300 MBq/mL injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver mL med injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder 300 MBq florbetaben (^{18}F) ved dato og tidspunkt for kalibrering.

Aktiviteten i hvert hetteglass er fra 300 MBq til 3,000 MBq ved dato og tidspunkt for kalibrering.

Fluor (^{18}F) henfaller til stabilt oksygen (^{18}O) med en halveringstid på ca. 110 minutter ved utslipp av positronstråling på 634 keV, etterfulgt av foton-annihileringsstråling på 511 keV.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder opptil 1,2 g etanol og opptil 33 mg natrium per dose (se pkt.4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Neuraceq er et radiofarmasøytisk legemiddel indisert for PET-skanning (Positron Emission Tomography) av β -amyloid nevrittisk plakktetthet i hjernen hos voksne pasienter som utredes for Alzheimers sykdom og andre årsaker til kognitiv svikt. Neuraceq skal brukes i sammenheng med en klinisk evaluering av pasienten.

En negativ skanning indikerer få eller ingen plakk, hvilket ikke er forenlig med en diagnose for Alzheimers sykdom. For begrensinger ved tolkning av positive skanninger, se pkt 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

En PET-skanning med florbetaben (^{18}F) skal rekvireres av leger med klinisk erfaring i behandling av nevrodegenerative lidelser.

Neuraceq-bilder bør bare tolkes av brukere som er trent i tolkning av florbetaben (^{18}F) PET-bilder. Ved usikkerhet om lokalisering av den grå substans og avgrensning grå/hvit substans på PET-skanningen, anbefales det å sammenligne PET-CT-bildet eller PET-MR-bildet med en samkjørt, nylig tatt computertomografi-skanning (CT) eller magnetresonanstomografi-skanning (MRI) av pasienten (se pkt. 4.4).

Dosering

Anbefalt aktivitet for en voksen er 300 MBq florbetaben (^{18}F). Maksimaldosen bør ikke overstige 360 MBq og ikke falle under 240 MBq ved administrasjonstidspunktet. Volumet av Neuraceq som injiseres kan være fra 0,5 til 10 mL for å nå målaktiviteten på 300 MBq ved tidspunktet for intravenøs administrasjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering basert på alder er ikke anbefalt.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

En nøye vurdering av aktiviteten som administreres er påkrevd, siden en økning i eksponering for radioaktivitet er mulig hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Det er ikke utført omfattende studier av doseintervall og dosejustering med dette legemidlet i normalpopulasjon eller spesielle populasjoner. Farmakokinetikk for florbetaben (^{18}F) hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke beskrevet.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Neuraceq i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

Neuraceq er til intravenøs bruk og til multidosebruk.

Aktiviteten av florbetaben (^{18}F) skal måles med et aktivimeter (en dosekalibrator) umiddelbart før injeksjon.

Neuraceq bør ikke fortynnes.

Dosen administreres ved en langsom intravenøs bolusinjeksjon (6 sek/mL), etterfulgt av skylling med 10 mL natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %) oppløsning til injeksjon for å sikre at hele dosen blir gitt. Hvis injeksjonsvolumet er mellom 0,5 og 1 mL, skal kanyler av passende størrelse (1 mL) anvendes, og kanylen skal skylles ren med natriumkloridoppløsning (se pkt.12).

Florbetaben (^{18}F) skal injiseres intravenøst for å unngå bestråling som følge av lokal ekstravasasjon, og for å unngå bildeartefakter.

Bildetaking

Opptak av et 20-minutters PET-bilde bør starte ca. 90 minutter etter intravenøs injeksjon av florbetaben (^{18}F).

Pasientene skal ligge med hodet posisjonert slik at hjernen, inkludert cerebellum, er sentrert i PET-skannerens synsfelt. Tape eller andre fleksible hodestøtter kan benyttes. Rekonstruksjon bør omfatte korreksjon med resulterende transaksial pikselstørrelse mellom 2,0 og 3,0 mm.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt.6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Individuell nytte/risiko-vurdering

For hver pasient må eksponering for ioniserende stråling vurderes i forhold til forventet nytte for pasienten. Aktiviteten som administreres i hvert enkelt tilfelle skal være så lav som mulig for å oppnå nødvendig diagnostisk informasjon.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

En nøye vurdering av forholdet mellom nytte og risiko er påkrevd hos denne pasientpopulasjonen, siden en økt eksponering for radioaktivitet er mulig. Florbetaben (^{18}F) skilles hovedsakelig ut gjennom det hepatobiliære systemet, og pasienter med nedsatt leverfunksjon kan bli utsatt for økt strålingsdose (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

For informasjon om bruk i den pediatriske populasjonen, se pkt. 4.2 og 5.1.

Tolkning av Neuraceq-bilder

Neuraceq-bilder bør bare tolkes av brukere som er trent i tolkning av florbetaben (^{18}F) PET-bilder. En negativ skanning indikerer lav tetthet av eller ingen tetthet av kortikale β -amyloide plakk. En positiv skanning indikerer moderat til høy tetthet. Feiltolkning av bilder ved bedømming av β -amyloid nevrittisk plakktetthet i hjernen, inkludert falske negative og falske positive, er observert.

PET-bilder leses i transaksial retning med bruk av en gråtoneskala. Brukeren bør sammenlikne signalintensiteten i den kortikale grå substans med den maksimale signalintensiteten i den hvite substans. Bildene bør studeres på en systematisk måte (figur 1) ved å starte på nivå med cerebellum og bla oppover gjennom de laterale temporale og frontale hjernelappene og deretter til området med bakre cingulate cortex og precuneus og til slutt til parietallappen.

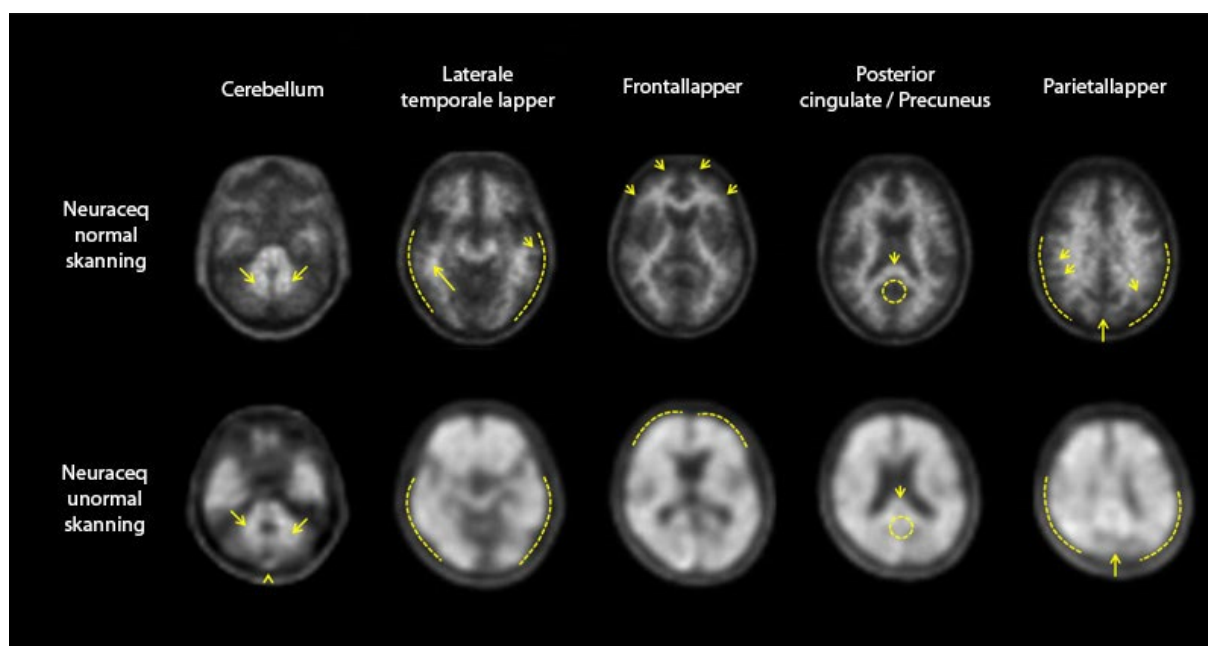
Tolkning av bildene gjøres visuelt ved å sammenligne aktiviteten i kortikal grå substans med aktiviteten i tilstøtende kortikal hvit substans. Hvert av disse områdene i hjernen, laterale temporale, frontale lapper, posterior cingulate, precuneus og parietallappene bør systematisk vurderes visuelt og gis skår i henhold til regionalt kortikalt opptak av sporstoff (RCTU) (Tabell 1).

Tabell 1: Definisjoner av regionalt kortikalt opptak av sporstoff (RCTU)

Regionalt kortikalt opptak av sporstoff	Vurderingskriterium
1 (Intet opptak av sporstoff)	Opptak av sporstoff (dvs. signalintensitet) i grå substans er mindre enn i hvit substans.
2 (Moderat opptak av sporstoff)	Mindre område(r) med opptak av sporstoff er det samme eller større enn i hvit substans: forlenges utenfor kanten av den hvite substansen til det ytre kortikale området og omfatter de fleste skivene innenfor de respektive områdene.
3 (Uttalt opptak av sporstoff)	Et stort sammenhengende område med opptak av sporstoff tilsvarende eller større enn det som finnes i den hvite substansen og forlenget til utenfor kanten av den hvite substansen til det ytre kortikale området og som omfatter hele området, inkludert de fleste skivene innenfor de respektive områdene.

Merk: For en skår for opptak av sporstoff i cortex skal sporstoff være funnet i de fleste skivene for det aktuelle området.

Figur 1: Neuraceq PET-kasuistikker som viser eksempler på negativ florbetaben (^{18}F) PET-skanning (øverste rekke) og positiv skanning (nederste rekke).



Den totale avgjørelsen for den visuelle vurderingen av PET-skanningen er personbasert og basert på et binært resultat som "positivt" eller "negativt". En person klassifiseres som "positiv" eller "negativ", basert på skår for amyloid plakkbelastning i hjernen (BAPL-skår) (tabell 2) som er utledet fra RCTU-skår i de 4 hjerneområdene (tabell 1).

Tabell 2: Definisjoner av amyloid plakkbelastning i hjernen (BAPL)

Vurdering	BAPL-skår		Vurderingsregel
Negativ skanning	1	Skanning uten beta-amyloid avsetning	RCTU-skår 1 i hvert av de 4 hjerneområdene (laterale temporale lapper, frontallapper, posterior cingulate/precuneus, parietallapper)
	2	Skanning med moderat beta-amyloid avsetning	RCTU-skår 2 i noen eller alle disse 4 hjerneområdene og ingen skår 3 i disse 4 hjerneområdene
Positiv skanning	3	Skanning med uttalt beta-amyloid avsetning	RCTU-skår 3 i minst ett av 4 hjerneområder

Bruk av kvantitativ informasjon som tillegg til visuell vurdering

Kvantitativ informasjon generert av CE-merket bildekvalifiseringsprogramvare for kvantifisering av amyloid-beta PET-skanninger kan brukes som tillegg til visuell tolkning (se pkt. 5.1). Brukere av den CE-merkede programvaren skal læres opp av produsenten og utføre kvantifisering i henhold til produsentens instruksjoner, inkludert kvalitetskontroller av den kvantitative prosessen. Brukere skal tolke skanningen visuelt og deretter sammenligne kvantifiseringsresultatet med typiske områder for negative og positive skanninger. Hvis kvantifiseringsverdiene ikke stemmer overens med den visuelle vurderingen, bør brukeren gjennomgå følgende aspekter:

1. Når det er relevant, skal det undersøkes regioner av interesse (ROI) på områdene av grå substans i hjernen uten å inkludere signifikante områder av hvit substans eller CSF. Potensiell innvirkning av forstørrelse av atrofi og ventrikkell på kvantifisering bør vurderes.

2. Plasseringen av referanseregionens ROI(-er) skal undersøkes for å bekrefte tilpasningen av området. Potensiell innvirkning av mulige strukturelle avvik på kvantifisering bør vurderes.
3. Grunnlaget for å foreta en visuell positiv eller negativ bestemmelse bør gjennomgås:
 - a. Ved innledende amyloid positiv visuell avlesning og negativ kvantifisering skal brukeren vurdere om den positive visuelle tolkningen kan være basert på tracerretensjon i regioner som ikke er vurdert av den kvantitative programvaren. Et fokalt opptak kan også returnere en negativ kvantifisering når programvaren vurderer et stort område. Alvorlig atrofi kan også føre til redusert signal og negative kvantitative resultater.
 - b. I tilfelle av en innledende amyloid negativ visuell avlesning og en amyloidpositiv kvantifisering, må nøyaktig posisjonering av ROI-ene i referanseområder kontrolleres for å fastslå om det er tatt prøve av hvit substans som kan øke kvantifiseringsverdiene.
4. En endelig tolkning av PET-bildet skal baseres på den visuelle avlesningen som er utført etter gjennomgangen oppsummert i trinn 1 til 3.

Begrensninger i bruk

En positiv skanning er ikke alene nok til å fastslå diagnosen Alzheimers sykdom eller annen kognitiv lidelse ettersom nevritiske plakkavleiringer kan være til stede hos asymptomatiske eldre og ved visse nevrodegenerative demenslidelser (Alzheimers sykdom, Lewylegeme-demens, demens ved Parkinsons sykdom).

For begrensninger ved bruk hos pasienter med mild kognitiv svikt (MCI), se pkt. 5.1.

Effekten av florbetaben (^{18}F) for predikering av utvikling av Alzheimers sykdom eller overvåking av respons på behandling er ikke klarlagt (se pkt 5.1).

Noen skanninger kan være vanskelige å tolke på grunn av bildestøy, atrofi med tynt kortikalt bånd eller uskarphet i bildet; faktorer som kan føre til tolkningsfeil. I tilfeller hvor det er usikkerhet knyttet til lokalitet av grå substans og av avgrensningen grå/hvit substans i PET-bildet, og hvor et samtidig, nylig opptatt CT- eller MR-bilde er tilgjengelig, skal den ansvarlige for tolkningen undersøke det sammenlignende PET-CT- eller PET-MR-bildet for å klargjøre sammenhengen mellom PET-radioaktiviteten og den grå substansens anatomi.

Økt opptak er blitt identifisert i ekstraserebrale strukturer som ansikt, hodebunn og i noen tilfeller i bein. Rest-aktivitet i midtre sagittale sinus kan noen ganger sees (se pkt. 5.2).

Etter prosedyren

Nærkontakt med spedbarn eller gravide kvinner bør unngås de første 24 timer etter injeksjonen.

Spesielle advarsler

Dette legemidlet inneholder opptil 33 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 1,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

En dose på 360 MBq av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering av etanol på opptil 17 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 2,9 mg/100 ml.

Til sammenligning, en voksen som drikker ett glass vin eller 500 ml øl vil sannsynligvis ha en BAC på ca. 50 mg/100 ml.

Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan medføre en opphopning av etanol og forårsake bivirkninger, særlig hos yngre barn med lav eller umoden metabolisme.

For forsiktighetsregler med tanke på miljørisiko, se pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier *in vivo* er blitt utført.

I bindingsanalyser med radioligand og bruk av en lang rekke reseptorer, ionekanaler og transportere fra dyr og mennesker ble det ikke funnet noen signifikante bindinger.

In vitro-studier med humane levermikrosomer antydte ikke noe potensial for hemming av enzymsystemet cytokrom P450.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Hvis det planlegges administrasjon av radiomerkede legemidler til en fertil kvinne, er det viktig å avgjøre om hun er gravid eller ikke. Alle kvinner som har hatt en uteblitt menstruasjon skal behandles som en gravid kvinne inntil det motsatte er bevist. Hvis det foreligger tvil om hennes mulige graviditet (hvis kvinnen har hatt en uteblitt menstruasjon, hvis menstruasjonen er svært uregelmessig etc.), bør pasienten få tilbud om et alternativ uten ioniserende stråling (hvis tilgjengelig).

Graviditet

Prosedyrer med radionuklider som utføres på gravide kvinner vil også medføre en stråledose på fosteret. Derfor bør det bare utføres helt nødvendige undersøkelser på gravide kvinner når den sannsynlige fordelene i høy grad overgår risikoen som påføres moren og fosteret.

Ingen studier har blitt utført på gravide kvinner. Det foreligger ingen dyrestudier som har undersøkt reproduksjonstoksisitet med florbetaben (^{18}F) (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om florbetaben (^{18}F) utskilles i morsmelk. Før det administreres radiomerkede legemidler til en ammende mor, bør det vurderes om det er mulig å utsette administrasjonen av radionukliden inntil moren har avsluttet ammingen og hva som er det best egnede radiomerkede legemidlet med tanke på at aktiviteten utskilles i morsmelken. Hvis administrasjon vurderes å være nødvendig, skal ammingen avbrytes i 24 timer og utskilt morsmelk skal kastes. Nærkontakt med spedbarn bør begrenses de første 24 timene etter injeksjonen.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Neuraceq har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

Den samlede sikkerhetsprofilen til Neuraceq er basert på data fra 1,295 administrasjoner av Neuraceq til 1,077 personer og 12 personer som fikk vehikkel. Gjentatt dosering i årlige intervaller viste ingen endringer av sikkerhetsprofilen etter første, andre og tredje dosering.

Bivirkningstabell Bivirkningene klassifiseres etter hyppighet ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering er bivirkningsreaksjoner presentert fallende etter alvorlighetsgrad.

Tabell 3: liste over bivirkninger

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige
<u>Nevrologiske sykdommer</u>		Nevralgi Hodepine Brennende følelse Tremor
<u>Karsykdommer</u>		Hypotensjon Rødme Hematom
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		Diaré Kvalme
<u>Sykdommer i lever- og galleveier</u>		Unormal leverfunksjon
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		Toksisk hudutslett Utslett Hyperhidrose
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>		Smerter i ben og armer Ubehag i lemmer
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	Smerte på injeksjonsstedet Erytem på injeksjons- eller påføringsstedet	Feber Fatigue Varmefølelse Smerte i blodåre på punksjonsstedet Smerter på kateterstedet Hematom på injeksjonsstedet Irritasjon på injeksjonsstedet Reaksjon på injeksjonsstedet Ubehag på injeksjonsstedet Varmefølelse på injeksjonsstedet
<u>Undersøkelser</u>		økt kreatinin i blodet

Eksposering for ioniserende stråling er forbundet med induksjon av cancer, og det er et potensial for utvikling av arvelige misdannelser. Da den effektive dosen er 5,8 mSv ved administrasjon av maksimal anbefalt aktivitet på 300 MBQ med florbetaben (^{18}F), kan det forventes liten sannsynlighet for at disse bivirkningene vil oppstå.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Som følge av liten mengde florbetaben (^{18}F) i hver dose, er overdosering ikke forventet å gi farmakologiske effekter. Ved administrasjon av en strålingsoverdose, bør den absorberte dosen reduseres hvis mulig ved å øke eliminasjonen av radionukliden ved hyppig tømning av blæren og avføring. Det kan være til hjelp å anslå den effektive dosen som ble gitt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: diagnostiske radiofarmaka, sentralnervesystemet, ATC-kode: V09AX06

Virkningsmekanisme

Florbetaben (^{18}F) binder seg til β -amyloide nevrittiske plakk i hjernen. *In vitro* viser florbetaben (^{18}F) nanomolar bindingsaffinitet til syntetiske β -amyloide fibriller og til AD hjernehomogenat. I tillegg er det vist ved autoradiografi, bekreftet av henholdsvis immunhistokjemi og Bielschowsky-farging, at florbetaben (^{18}F) binder seg til β -amyloide plakk i post-mortem AD hjerneområder.

In vivo ble kvantitativ korrelasjon mellom opptak av florbetaben (^{18}F) i kortikal grå substans og β -amyloide avleiringer i prøver etter obduksjonsprøver ikke vurdert hos terminale pasienter. *In vivo*-binding av florbetaben (^{18}F) til andre β -amyloide strukturer eller andre hjernestrukturer eller reseptorer er fortsatt ukjent.

Farmakodynamiske effekter

Ved de lave konsentrasjonene i Neuraceq, har florbetaben (^{18}F) ikke påviselig farmakologisk aktivitet.

I fullførte kliniske utprøvinger ble opptaket av florbetaben (^{18}F) i 7 predefinerte kortikale områder i hjernen (frontal, parietal, lateral og medial temporal, oksipital, caudate, posterior cingulate/precuneus cortex og anterior cingulate gyrus) målt kvantitativt ved hjelp av standardiserte opptaksverdier (SUV). Gjennomsnittlige kortikale SUV-forholdstall (SUVR, relativt til cerebellum) er høyere hos pasienter med Alzheimers sykdom sammenlignet med friske frivillige.

Klinisk effekt

En pivotal studie med 31 terminale pasienter hadde til hensikt å bestemme florbetaben (^{18}F) sin diagnostiske evne til å påvise nevrittisk plakktetthet (ingen vs. sparsomt vs. moderat eller hyppig) som fastslått av CERAD-kriteriene. PET-resultatene ble sammenlignet med maksimal nevrittisk plakktetthet, målt på deler av midtre frontale gyrus, øvre og midtre temporale gyrus, nedre parietallapp, hippocampus og andre hjerneområder ved obduksjon av pasienten. Den kognitive statusen til pasientene kunne ikke måles med sikkerhet. Hos alle 31 pasientene resulterte en blindet PET-bildeevaluering utført av 3 leger i en majoritetslest sensitivitet på 100 % (95 % KI: 80,5–100 %) og spesifisitet på 85,7 % (95 % KI: 67,4–100 %). I en post-hoc-analyse ble sensitivitet og spesifisitet av en majoritetslest PET-bildeevaluering vs. histopatologi i en større populasjon (74 pasienter) 97,7 % (95 % KI: 93,8–100 %) og 88,9 % (95 % KI: 77–100 %).

Sensitivitet og spesifisitet av florbetaben (^{18}F) for å fastslå beta-amyloid avleiring ble videre undersøkt i en studie hvor ulike sett med 5 elektronisk opplærte, blindete brukere tolket bilder av 54 pasienter fulgt fram til obduksjon i den pivotale studien. Histopatologikriteriene passet ikke med CERAD-kriteriene. Resultatene var lavere enn resultatene som ble oppnådd i den pivotale studien: et sensitivitetsintervall mellom 77,5 og 90 % og spesifisitetsintervall mellom 62,5 og 85,7 %. Konkordansen med Fleiss' kappaverdier var i intervallet 0,68 til 0,87. Ved sammenligning av resultatene fra PET-skanningen og de histopatologiske vurderingene som ble samlet inn for alle forsøkspersonene (de samme som ble brukt i den pivotale studien av dens post-hoc-analyse), var de fleste avlesningene for sensitivitet og spesifisitet henholdsvis 100 % (95 % KI: 89,4–100 %) og 71,4 % (95 % KI: 52,1–90,8 %).

I en longitudinell studie gjennomgikk 45 personer, klinisk diagnostisert med mild kognitiv svekkelse (MCI), baseline florbetaben (^{18}F) PET-skanninger, og de ble fulgt i 24 måneder for å evaluere sammenhengen mellom florbetaben (^{18}F) bildetaking og endring i diagnostisk status. 29 (64,4 %) av MCI-pasientene var positive ved florbetaben (^{18}F)-skanning. Ved 24 måneders oppfølging konverterte 19 (42,2 %) til klinisk AD. Av de 29 MCI-personene som hadde en positiv PET-skanning, ble 19 (65,5 %) klinisk klassifisert som konverterte til klinisk AD etter 24 måneder sammenlignet med 0 (0 %) av 16 som hadde en negativ skanning. Sensitiviteten av florbetaben (^{18}F)-skanninger for å vise

konversasjonsraten for MCI til AD hos 19 konverterte var 100 %, spesifisiteten hos 26 ikke-konverterte var 61,5 % (95 % KI: 42,8–80,2 %) og positiv sannsynlighetsratio var 2,60 (1,60–4,23). Denne studiens design gjør det ikke mulig å estimere risiko for at MCI utvikles til klinisk Alzheimers sykdom.

Tilleggsbruk av kvantitativ informasjon for bildetolkning

Påliteligheten av å bruke kvantitativ informasjon som tillegg til visuell inspeksjon ble analysert i en retrospektiv klinisk studie, som vurderte (i) den diagnostiske ytelsen (dvs., sensitivitet og nøyaktighet) av den kvantitative vurderingen av florbetaben PET-skanninger mot den histopatologiske bekreftelsen ved påvisning av beta-amyloid nevrittisk plakk i hjernen av pasienter ved slutten av livet (n = 81) og unge kognitivt normale, friske kontroller (n = 10) og (ii) samsvaret mellom visuell flertallsavlesning av fem uavhengige blindede brukere og kvantitativ vurdering av PET-skanninger av florbetaben (n = 386). Tre CE-merkede programvarepakker som brukte hele cerebellum som referanseregion ble brukt til å estimere amyloid-beta-belastning med standardiserte opptaksverdiforhold (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) eller centiloider (MIMneuro v.7.1.2). Alle skanninger ble kvalitetskontrollert for å sikre riktig posisjonering av ROI. Kasus som ikke bestod kvalitetskontrollen, ble ekskludert fra analysen (i gjennomsnitt 2,6 % av tilfellene analysert med CE-merket programvare). Gjennomsnittlig sensitivitet og nøyaktighet i tre CE-merkede programvarepakker for amyloidkvantifisering var henholdsvis $95,8 \pm 1,8$ % og $98,1 \pm 1,4$ %. Tersklene for amyloidkvantifisering ble avledet fra prøver med postmortembekreftelse av hjernens amyloidstatus som standard for sannhet (fra pivotal klinisk obduksjonskohort) ved bruk av «receiver operating characteristics» (ROC)-kurveanalyse. I et andre datasett ble de avledede tersklene brukt til å kategorisere en testkohort og sammenligne den binære kvantitative vurderingen og den visuelle avlesningen. I et kvalitetskontrollert datasett var gjennomsnittlig samsvar mellom visuell avlesning og CE-merkede programvarepakker $91,2 \pm 1,7$ % og $96,2 \pm 1,8$ % i et delsett der en gruppe av brukere hadde konsensus i den visuelle vurderingen, dvs. alle brukere vurderte skanningene på samme måte.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med florbetaben (^{18}F) i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen ettersom sykdommen og tilstanden som det spesifikke legemidlet skal brukes mot, bare forekommer i den voksne populasjonen og ettersom det spesifikke legemidlet ikke utgjør en signifikant terapeutisk fordel fremfor allerede eksisterende behandlinger for pедиатriske pasienter (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pедиатrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Etter intravenøs bolusinjeksjon oppnås en radioaktivitetskonsentrasjon på 2–3 % injisert dose / liter i arterielt plasma 10 minutter etter injeksjonen.

Florbetaben (^{18}F) har en høy binding til plasmaproteiner (> 98,5 %).

Organopptak

Opptak av radioaktivitet i hjernen er hurtig og når ca. 6 % av injisert radioaktivitet 10 minutter etter injeksjonen.

Friske forsøkspersoner viser relativt lave restnivåer av florbetaben (^{18}F) i cortex. Det høyeste opptaksnivået er i pons og andre områder med hvit substans. Hos AD-pasienter viser kortikale og striatale områder signifikant høyere opptak, sammenlignet med kontroller. Hos AD-pasienter, som hos kontroller, er det store restnivåer i pons og andre områder med hvit substans.

Opptak er også i noen tilfeller blitt identifisert i ekstracerebrale strukturer som ansikt, hodebunn og bein. Årsak til dette opptaket er ikke kjent, men kan ha sammenheng med akkumulering av florbetaben (^{18}F) eller av radioaktive metabolitter eller radioaktivitet i blodet. Gjenværende aktivitet i midtre sagittale sinus kan noen ganger observeres, sannsynligvis på grunn av nærvær av sporstoff i blodet.

Den biofysiske årsak til restnivåene av florbetaben (^{18}F) i den hvite substans i hjernen til levende mennesker kan ikke forklares eksakt. Hypotesen er at uspesifikk binding av det radioaktive legemidlet til den myelinholdige skjeden kan bidra til retensjonen i den hvite substans.

Eliminasjon

Florbetaben (^{18}F) elimineres fra plasma hos AD-pasienter med en gjennomsnittlig biologisk halveringstid på ca. 1 time. Det kunne ikke påvises radioaktivitet i blodet 4 timer etter injeksjonen. Florbetaben (^{18}F) metaboliseres hovedsakelig av CYP2J2 og CYP4F2, basert på undersøkelser *in vitro*.

12 timer etter injeksjonen er ca. 30 % av injisert radioaktivitet utskilt med urinen. Tidspunkter utenfor denne tidsrammen ga ikke grunnlag for ytterligere kvantifisering av aktivitet i urinen.

Halveringstid

Fluor (^{18}F) har en fysisk halveringstid på 110 minutter.

12 timer etter injeksjonen er 98,93 % av aktiviteten henfalt, etter 24 timer er 99,99 % av aktiviteten forsvunnet.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Farmakokinetikken hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke beskrevet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved enkeltvis og gjentatt dosering og gentoksisitet. Potensiell toksisitet ved gjentatte intravenøse injeksjoner med florbetaben (^{18}F) i 28 dager ble testet hos rotter og hunder. Her ble NOAEL funnet å være minst 20 ganger maksimal dose til mennesker.

Kroniske studier og karsinogenitetsstudier er ikke utført siden legemidlet ikke er ment for regelmessig eller kontinuerlig administrasjon.

Det er ikke utført studier på reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Askorbinsyre
Vannfritt etanol
Makrogol 400
Natriumaskorbat (for justering av pH)
Vann til injeksjon

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Opptil 10 timer fra synteseavslutning

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen særlige oppbevaringsvilkår.

Oppbevaring av radioaktivmerkede legemidler skal være i overensstemmelse med nasjonale forskrifter om radioaktive stoffer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 mL klart Type 1 hetteglass av glass med klorbutylpropp og forsegling i aluminium.

Et multidose hetteglass inneholder 1 til 10 mL med oppløsning, tilsvarende 300 til 3,000 MBq ved dato og tidspunkt for kalibrering (ToC).

På grunn av forskjeller i fremstillingsprosessen kan hetteglass fra visse produksjonsbatcher distribueres med perforerte gummiprøpper.

Pakningsstørrelse: ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generell advarsel

Radiofarmasøytiske legemidler skal bare mottas, brukes og administreres av autorisert personell i en egnet klinisk setting. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og destruksjon er underlagt regelverket og/eller egnede lisenser av den kompetente offisielle organisasjonen.

Radiomerkede legemidler skal fremstilles på en måte som tilfredsstiller både strålingssikkerhet og farmasøytiske kvalitetskrav. Passende aseptiske forholdsregler skal tas.

Hvis hetteglasset på noen måte er skadet, skal legemidlet ikke brukes.

Administrasjonsprosedyrer skal utføres slik at risikoen for forurensning av legemidlet og bestråling av operatørene er minimert. Tilstrekkelig skjerming er obligatorisk.

Administrasjon av radiofarmaka skaper risiko for andre personer (inkludert helsepersonell som er gravide) fra ytre stråling eller forurensning fra urin, oppkast, osv. Strålevernforskriftens forholdsregler i henhold til nasjonale bestemmelser må derfor følges.

Ubrukt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Life Molecular Imaging GmbH
Tegeler Strasse 6-7
Wedding
Berlin
13353
Tyskland
E-post: gra@life-mi.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU 1/13/906/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. februar 2014

Dato for siste fornyelse: 20. november 2018

10. OPPDATERINGSDATO

11. DOSIMETRI

Tabellen nedenfor viser dosimetrien, beregnet etter programvaren OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment).

Estimerte absorberte stråledoser i organer er oppført i Tabell 4, med kaukasiske friske frivillige (n = 17). Dosimetriberegningene er tilpasset modellen for voksne (med kroppsvekt på 70 kg).

Tabell 4: Estimerte absorberte stråledoser etter intravenøs injeksjon av Neuraceq til kaukasiske personer

Organ	Absorbert dose per administrert aktivitet (mGy/MBq)
Binyrer	0,0130
Hjerne	0,0125
Bryster	0,0074
Galleblære	0,137
Gastrointestinaltraktus	
Nedre del tykktarm	0,0351
Tynntarm	0,0314
Mage	0,0116
Øvre del tykktarm	0,0382
Hjerte	0,0139
Nyrer	0,0238
Lever	0,0386
Lunger	0,0148
Muskler	0,00948
Ovarier	0,0156
Pankreas	0,0139
Rød benmarg	0,0122
Osteogene celler	0,0148
Hud	0,00689
Milt	0,0102
Testikler	0,00913
Tymus	0,00892
Skjoldbruskkjertel	0,00842
Blære	0,0695
Livmor	0,0163
Gjenværende organer	0,0110
Effektiv dose (mSv/MBq)	0,0193

Den effektive dosen ved administrasjon av en dose på 360 MBq til en voksen som veier 70 kg er ca. 7 mSv. Dersom en CT-skanning gjennomføres samtidig, som del av PET-prosedyren, vil grad av eksponering for ioniserende stråling øke, avhengig av innstillingene ved CT-opptaket. Ved en administrert dose på 360 MBq er den typiske strålingsdosen til målorganet (hjernen) 4,5 mGy.

Ved en administrert dose på 360 MBq, er den typiske strålingsdosen til kritiske organer, galleblære, urinblære, øvre tykktarmvegg, nedre tykktarmvegg, tynntarm og lever hhv. 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy og 13,9 mGy.

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Tilberedningsmetode

Pakningen skal kontrolleres før bruk og aktiviteten skal måles med et aktivimeter.

Opptrekk bør utføres under aseptiske forhold. Hetteglassene skal ikke åpnes før korken er desinfisert, oppløsningen skal trekkes opp gjennom korken med bruk av en engangskanyle, tilpasset med egnet beskyttelsesskjerming og en steril engangsnål eller ved bruk av et godkjent automatisk applikasjonssystem. Hvis hetteglasset på noen måte er skadet, skal legemidlet ikke brukes.

Florbetaben (^{18}F) bør ikke fortynnes.

Dosen administreres ved en langsom intravenøs bolusinjeksjon (6 sek/mL), etterfulgt av skylling med 10 mL natriumklorid 9 mg/mL (0,9 %) oppløsning til injeksjon for å sikre at hele dosen blir gitt. Hvis injeksjonsvolumet er mellom 0,5 og 1 mL, skal kanyler av passende størrelse (1 mL) anvendes, og kanylen skal skylles ren med natriumkloridoppløsning.

Florbetaben (^{18}F) skal injiseres intravenøst for å unngå bestråling som følge av lokal ekstravasasjon og for å unngå bildeartefakter.

Kvalitetskontroll

Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning, uten synlige partikler skal brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

BV Cyclotron VU
De Boelelaan 1081
1081 HV Amsterdam
Nederland

Curium PET France
CHU Brabois
4 rue du Morvan
54500 Vandoeuvre les Nancy
Frankrike

Curium PET France
Parc scientifique Georges Besse
180 allée Von Neumann
30000 Nîmes
Frankrike

Curium PET France
14 rue de la Grange aux Belles
75010 Paris
Frankrike

Curium PET France
avenue de la Bataille Flandres Dunkerque, CS 44229
35000 Rennes
Frankrike

Curium PET France
CHU Xavier Arnoz
avenue du Haut-Lévêque
33604 Pessac
Frankrike

Alliance Medical RP Berlin GmbH
Max-Planck-Strasse 4
Adlershof
Berlin
12489
Tyskland

Alliance Medical RP sp. z o.o.
ul. Szeligowska 3
05-850 Szeligi
Polen

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Tyskland

Curium Italy S.R.L.
via Pergolesi, 33
20900 Monza
Italia

Curium Italy S.R.L.
Viale Oxford 81 (loc. Tor Vergata)
00133 Rome
Italia

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

ITEL Telecomunicazioni S.R.L.
Via Antonio Labriola Zona Industriale SNC
70037 Ruvo di Puglia (BA)
Italia

Curium Pharma Ireland Limited
Blackrock Clinic
Blackrock
Co. Dublin, A94 E4X7
Irland

Curium Pharma Spain, S.A.
Thomas Alba Edison, s/n
41092 Seville
Spania

Curium Pharma Spain, S.A.
Pol. Ind. Conpisa, C/ Veguillas - 2 Nave 16,
Ajalvir 28864 (Madrid)
Spania

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgia

Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB
c/Doctor Aiguader 88, planta -1
08003 Barcelona
Spania

Biokosmos S.A.
Lakkoma Industrial Area
Nea Propontida
Halkidiki
630 80
Hellas

Biokosmos S.A.
Thesi Panormos
Lavrio
Athens
195 00
Hellas

Radboud Translational Medicine B.V.
Geert Grooteplein Noord 21
Route 142
Nijmegen
Gelderland
6525 EZ
Nederland

Karolinska University Hospital
Akademiska Straket 1
Solna
Stockholms Lan
171 64
Sverige

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) bli enige om det endelige utdanningsprogrammet med den nasjonale kompetente myndigheten.

Etter drøfting og overenskommelse med den nasjonale kompetente myndigheten i hvert medlemsland hvor Neuraceq skal markedsføres, skal MAH ved lansering og etter lansering, sikre at alle leger som forventes å bruke Neuraceq har tilgang til et opplæringsprogram for å sikre nøyaktig og pålitelig tolkning av PET-bildene.

Opplæringsprogrammet skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Relevant informasjon om Neuraceq som et β -amyloid sporstoff, inkludert den godkjente indikasjonen ifølge begrensingene for bruk av Neuraceq i preparatomtalen, tolkningsfeil, sikkerhetsinformasjon og resultatene fra kliniske studier som gir informasjon om den diagnostiske bruken av Neuraceq.
- Gjennomgang av kriteriene for PET-avlesninger inkludert metode for bildevurdering, tolkningskriterier og bildedemonstrasjoner for avlesningsmetodologi.
- Opplæringsmateriellet skal omfatte Neuraceq PET demonstrasjonstilfeller med korrekte tolkninger av PET-skanninger fra erfarne lesere av PET-skanninger for egenvurdering, og en prosedyre for selvstudier for kvalifikasjon skal tilbys hver lege under opplæring. Opplæringen skal omfatte et tilstrekkelig antall klart positive og negative tilfeller samt tilfeller på middels nivå. Hvis mulig skal tilfellene være histopatologisk bekreftet.
- Ekspertisen og kvalifikasjonene for opplæringspersonene skal sikres.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE, OG DEN INDRE EMBALLASJE

METALLBOKS/BEHOLDER MED BLYSKJERMING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Neuraceq 300 MBq/mL injeksjonsvæske, oppløsning
florbetaben (^{18}F)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver mL med injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder 300 MBq florbetaben (^{18}F) ved dato og tidspunkt for kalibrering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Askorbinsyre, etanol, makrogol 400, natriumaskorbat (for justering av pH), vann til injeksjonsvæsker
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
Ett multidose hetteglass
Kunderef.

Aktivitet: {XXX} MBq i {XX} mL

ToC: {DDMMÅÅÅÅ} {XX}t{XX} {Tidssone}

Volum: {XX} mL

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER



Radioaktivt materiale

BV Cyclotron VU, Nederland

Curium PET France, Nancy, Frankrike
Curium PET France, Nîmes, Frankrike
Curium PET France, Paris, Frankrike
Curium PET France, Rennes, Frankrike
Curium PET France, Pessac, Frankrike
Alliance Medical RP Berlin GmbH, Tyskland
Alliance Medical RP sp. z o.o., Polen
Alliance Medical RP GmbH, Tyskland
Curium Italy S.R.L., Monza, Italia
Curium Italy S.R.L., Rome, Italia
Curium Italy S.R.L., Udine, Italia
Curium Pharma Spain, S.A., Seville, Spania
Curium Pharma Spain, S.A., Madrid, Spania
Seibersdorf Labor GmbH, Østerrike
BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgia
Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB, Barcelona, Spania
ITEL Telecomunicazioni S.R.L., Bari, Italia
Curium Pharma Ireland Limited, Dublin, Irland
Biokosmos S.A., Halkidiki, Hellas
Biokosmos S.A., Athens (Lavrio), Hellas
Radboud Translational Medicine B.V., Nijmegen, Nederland
Karolinska University Hospital, Stockholm, Sverige

8. UTLØPSDATO

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ} {XX}t{XX} {Tidssone}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot ioniserende stråling (blyskjerming).

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Life Molecular Imaging GmbH, Tegeler Strasse 6-7, Wedding, Berlin, 13353, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/13/906/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

<Fritatt fra krav om blindeskrift>

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Ikke relevant.>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

<Ikke relevant.>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Neuraceq 300 MBq/mL injeksjonsvæske, oppløsning
florbetaben (^{18}F)
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP: ToC + 6 t

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Akt.: $\leq 3,000$ MBq ved ToC (se ytre emballasje)

6. ANNET



Radioaktivt materiale.

BV Cyclotron VU, Nederland

Curium PET France, Nancy, Frankrike

Curium PET France, Nîmes, Frankrike

Curium PET France, Paris, Frankrike

Curium PET France, Rennes, Frankrike

Curium PET France, Pessac, Frankrike

Alliance Medical RP Berlin GmbH, Tyskland

Alliance Medical RP sp. z o.o., Polen

Alliance Medical RP GmbH, Tyskland

Curium Italy S.R.L., Monza, Italia

Curium Italy S.R.L., Rome, Italia

Curium Italy S.R.L., Udine, Italia

Curium Pharma Spain, S.A., Seville, Spania

Curium Pharma Spain, S.A., Madrid, Spania

Seibersdorf Labor GmbH, Østerrike

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgia

Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB, Barcelona, Spania

ITEL Telecomunicazioni S.R.L., Bari, Italia

Curium Pharma Ireland Limited, Dublin, Irland

Biokosmos S.A., Halkidiki, Hellas

Biokosmos S.A., Athens (Lavrio), Hellas

Radboud Translational Medicine B.V., Nijmegen, Nederland

Karolinska University Hospital, Stockholm, Sverige

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Neuraceq 300 MBq/mL injeksjonsvæske, oppløsning florbetaben (¹⁸F)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt spesialisten i nukleærmedisin som vil overvåke undersøkelsen.
- Kontakt spesialisten i nukleærmedisin dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget (se avsnitt 4).

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Neuraceq er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Neuraceq
3. Hvordan Neuraceq brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Neuraceq oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Neuraceq er og hva det brukes mot

Dette legemidlet er et radiomerket legemiddel, kun til bruk ved diagnostiske formål.

Neuraceq inneholder virkestoffet florbetaben (¹⁸F).

Neuraceq gis til personer med hukommelsesproblemer slik at leger kan foreta en type hjerneskaning som kalles PET-skanning. En Neuraceq PET-skanning sammen med andre hjernefunksjonstester, kan hjelpe legene til å finne ut om du har eller ikke har β -amyloid plakk i hjernen din. Dette legemidlet er beregnet for bruk kun hos voksne.

Du bør diskutere testresultatene med legen som rekvirerte skanningen.

Bruken av Neuraceq innebærer at du eksponeres for små mengder av radioaktivitet. Legen din og spesialisten i nukleærmedisin har vurdert det slik at den kliniske nytten av bruken av dette radiofarmasøytiske legemidlet er større enn risikoen forbundet med strålingseksponeringen.

2. Hva du må vite før du bruker Neuraceq

Bruk ikke Neuraceq

- hvis du er allergisk overfor florbetaben (¹⁸F) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med spesialisten i nukleærmedisin før du bruker Neuraceq hvis du:

- har nyreproblemer
- har leverproblemer
- er gravid eller tror du er gravid
- ammer

Barn og ungdom

Neuraceq er ikke ment til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Neuraceq

Rådfør deg med nukleærmedisinsk lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, da disse kan forstyrre tolkningen av bildene fra PET-skanningen.

Graviditet og amming

Rådfør deg med spesialisten i nukleærmedisin før du tar dette legemidlet, dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er viktig at du sier fra til spesialisten i nukleærmedisin før du gis Neuraceq hvis det er en mulighet for at du er gravid, hvis menstruasjonen er uteblitt eller hvis du ammer. Hvis du er i tvil, er det viktig at du rådfører deg med spesialisten i nukleærmedisin, som vil overvåke undersøkelsen.

Gravid

Hvis du er gravid, vil spesialisten i nukleærmedisin gi deg dette legemidlet bare hvis den forventede fordelene er større enn risikoen.

Ammer

Du skal ikke amme de første 24 timene etter injeksjonen. Pump ut morsmelk i denne perioden og kast melken du har pumpet. Du kan gjenoppta ammingen i samråd med spesialisten i nukleærmedisin, som vil veilede deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke relevant.

Neuraceq inneholder etanol og natriumaskorbat

- Dette legemidlet inneholder opptil 1200 mg alkohol (etanol) i hver dose. Dette tilsvarer 17 mg/kg. Mengden per dose av dette legemidlet tilsvarer 30 ml øl eller 12,5 ml vin.

Mengden alkohol i dette legemidlet vil sannsynligvis ikke påvirke ungdom og voksne og det er usannsynlig at barn påvirkes merkbart. Yngre barn kan derimot bli påvirket f. eks. kan de føle seg søvnige.

Alkoholen i dette legemidlet kan påvirke effektene av andre legemidler. Snakk med lege eller apotek dersom du bruker andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du har eller har hatt alkoholproblemer.

- Dette legemidlet inneholder opptil 33 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose. Dette tilsvarer 1,6 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan Neuraceq brukes

Det finnes strenge lover om bruk, håndtering og kasting av radiomerkede legemidler. Neuraceq vil bare bli brukt i spesielt kontrollerte områder. Dette legemidlet vil bare bli håndtert og gitt til deg av helsepersonell som er opplært og kvalifisert til å bruke det på en sikker måte. Disse personene vil passe ekstra godt på at det brukes på en sikker måte og vil fortelle deg om hva de gjør.

Dosering

Spesialisten i nukleærmedisin som overvåker undersøkelsen, vil bestemme hvor mye Neuraceq som skal brukes i ditt tilfelle. Det vil være den minste mulige mengden som er nødvendig for å få den informasjonen man ønsker.

Vanlig mengde radioaktivitet som administreres til en voksen, er 300 MBq (megabecquerel), som er enheten som benyttes for å angi radioaktivitet.

Administrasjon av Neuraceq og utførelse av undersøkelsen

Neuraceq gis til deg som en injeksjon i en blodåre (intravenøs injeksjon), etterfulgt av skylling med fysiologisk saltvann for å sikre at du får hele dosen.

En enkelt injeksjon er tilstrekkelig for å få fullført skanningen legen din trenger å gjennomføre.

Varighet av undersøkelsen

En hjerneskaning blir vanligvis utført 90 minutter etter at Neuraceq er gitt.

Spesialisten i nukleærmedisin vil fortelle deg hvor lenge undersøkelsen vanligvis varer.

Etter at du har fått Neuraceq bør du:

Unngå all nærkontakt med små barn og gravide kvinner i 24 timer etter injeksjonen.

Spesialisten i nukleærmedisin vil fortelle deg det hvis du trenger å ta noen spesielle forholdsregler etter injeksjonen. Kontakt spesialisten i nukleærmedisin hvis du har noen spørsmål.

Dersom du får for mye av Neuraceq

Det er usannsynlig at du kan få en overdose siden du bare skal ha en enkelt dose av Neuraceq, som er nøyaktig kontrollert av spesialisten i nukleærmedisin som overvåker undersøkelsen. Ved en overdosering vil du imidlertid få hensiktsmessig behandling. Det kan være at spesialisten i nukleærmedisin som er ansvarlig for undersøkelsen, vil sørge for raskere utskillelse av urin og avføring for å bidra til å fjerne radioaktivitet fra kroppen din.

Spør spesialisten i nukleærmedisin som overvåker undersøkelsen, hvis du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige bivirkninger omfatter:

Vanlige bivirkninger (kan oppleves av opptil 1 av 10 personer):

- Reaksjoner på injeksjonsstedet: smerte på injeksjonsstedet, rødhet på huden på injeksjonsstedet (erytem på injeksjons- eller påføringsstedet)

Mindre vanlige bivirkninger (kan oppleves av opptil 1 av 100 personer):

- Brennende følelse, hodepine, nevralgi (intens, typisk midlertidig smerte langs en nervebane), tremor (ufrivillig skjelvende bevegelse)
- Blodkar: flushing (plutselig rødming i ansiktet og/eller halsen), hematom (et blåmerke, et blått og svart merke), hypotensjon (lavt blodtrykk)
- Mage: diaré, kvalme (sykdomsfølelse)
- Lever: unormal leverfunksjon
- Hud: hyperhidrose (overdreven svetting), utslett, toksisk hudreaksjon (akutt hudpåvirkning med meslinglignende utslett på huden, muligens med blemmer og sår dannelse)
- Muskler og skjelett: ubehag i lemmer, smerter i ben og armer
- Reaksjoner på injeksjonsstedet: irritasjon på injeksjonsstedet, smerter og ubehag på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet (et blåmerke, et svart og blått merke på injeksjonsstedet), varme på injeksjonsstedet, tretthetsfølelse (fatigue), varmekfølelse, pyreksi (økt kroppstemperatur, feber)
- Unormal blodprøve: økt mengde av kreatinin i blodet (reduert nyrefunksjon)

Dette radiomerkede legemidlet vil avgi små mengder av ioniserende stråling som er forbundet med en liten risiko for kreft og arvelige misdannelser.

Melding av bivirkninger

Kontakt spesialisten i nukleærmedisin dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Neuraceq oppbevares

Du skal ikke oppbevare dette legemidlet. Dette legemidlet oppbevares under ansvar av spesialisten i nukleærmedisin på egnede steder. Oppbevaring av radiomerkede legemidler vil være i overensstemmelse med nasjonale forskrifter om radioaktive stoffer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på spesialisten i nukleærmedisin:

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, skjermetiketten og hetteglassets etikett
- Dette legemidlet krever ingen særlige oppbevaringsvilkår.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Neuraceq

- Virkestoff er florbetaben (^{18}F). Hver mL med injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder 300 MBq florbetaben (^{18}F) ved dato og tidspunkt for kalibrering. Aktiviteten per hetteglass strekker seg fra 300 MBq til 3000 MBq ved dato og tidspunkt for kalibreringen.
- Andre innholdsstoffer er askorbinsyre, vannfritt etanol, makrogol 400, natriumaskorbat, og vann til injeksjon (se avsnitt 2 "Neuraceq inneholder etanol og natriumaskorbat").

Hvordan Neuraceq ser ut og innholdet i pakningen

Neuraceq er en klar, fargeløs oppløsning til injeksjon. Legemidlet leveres enkeltpakket i et 15 mL klart hetteglass av glass med propp og forsegling i aluminium.

Et multidose hetteglass inneholder 1 til 10 mL med oppløsning, tilsvarende 300 til 3,000 MBq med florbetaben (^{18}F) ved dato og tidspunkt for kalibrering.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Life Molecular Imaging GmbH
Tegeler Strasse 6-7
Wedding
Berlin
13353
Tyskland
E-post: gra@life-mi.com

Tilvirker

BV Cyclotron VU
De Boelelaan 1081
1081 HV Amsterdam
Nederland

Curium PET France
CHU Brabois
4 rue du Morvan
54500 Vandoeuvre les Nancy
Frankrike

Curium PET France
Parc scientifique Georges Besse
180 allée Von Neumann
30000 Nîmes
Frankrike

Curium PET France
14 rue de la Grange aux Belles
75010 Paris
Frankrike

Curium PET France
avenue de la Bataille Flandres Dunkerque, CS 44229
35000 Rennes
Frankrike

Curium PET France
CHU Xavier Arnozan
avenue du Haut-Lévêque
33604 Pessac
Frankrike

Alliance Medical RP Berlin GmbH
Max-Planck-Strasse 4
Adlershof
Berlin
12489
Tyskland

Alliance Medical RP sp. z o.o.
ul. Szeligowska 3
05-850 Szeligi
Polen

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Tyskland

Curium Italy S.R.L.
via Pergolesi, 33
20900 Monza
Italia

Curium Italy S.R.L.
Viale Oxford 81 (loc. Tor Vergata)
00133 Rome
Italia

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

Curium Pharma Spain, S.A.
Thomas Alba Edison, s/n
41092 Seville
Spania

Curium Pharma Spain, S.A.
Pol. Ind. Compisa,
C/ Veguillas - 2 Nave 16,
Ajalvir 28864 (Madrid)
Spania

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgia

Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB
c/Doctor Aiguader 88, planta -1
08003 Barcelona
Spania

ITEL Telecomunicazioni S.R.L.
Via Antonio Labriola Zona Industriale SNC
70037 Ruvo di Puglia (BA)
Italia

Curium Pharma Ireland Limited
Blackrock Clinic
Blackrock
Co. Dublin, A94 E4X7
Irland

Biokosmos S.A.
Lakkoma Industrial Area
Nea Propontida
Halkidiki
630 80
Hellas

Biokosmos S.A.
Thesi Panormos
Lavrio
Athens
195 00
Hellas

Radboud Translational Medicine B.V.
Geert Grooteplein Noord 21
Route 142
Nijmegen
Gelderland
6525 EZ
Nederland

Karolinska University Hospital
Akademiska Straket 1
Solna
Stockholms Lan
171 64
Sverige

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Den fullstendige preparatomtalen for Neuraceq er gitt som eget dokument i produktpakningen for å gi helsepersonell ytterligere vitenskapelig og praktisk informasjon om administrasjon og bruk av dette radiomerkede legemidlet.

Se preparatomtale (SmPC). {SmPC skal ligge i pakningen}.