

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Neuraceq 300 MBq/mL injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý mL injekčného roztoku obsahuje v deň a v čase kalibrácie 300 MBq florbetabenu (^{18}F).

Aktivita jednej injekčnej liekovky sa pohybuje od 300 MBq do 3000 MBq v deň a čase kalibrácie.

Fluór (^{18}F) sa s polčasom rozpadu približne 110 minút rozkladá na stabilný kyslík (^{18}O) vyžiarovaním pozitronu s energiou 634 keV a následným vyžiarovaním anihilačných fotónov s energiou 511 keV.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna dávka tohto lieku obsahuje až 1,2 g etanolu a až 33 mg sodíka (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry, bezfarebný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je určený len na diagnostické použitie.

Neuraceq je rádiofarmakum indikované na vyšetrenie pozitronovou emisnou tomografiou (PET - „Positron Emission Tomography“) na zobrazenie hustoty β -amyloidových neuritických plakov v mozgu dospelých pacientov s kognitívnou poruchou, ktorí sú vyšetrovaní z hľadiska možného ochorenia na Alzheimerovu chorobu (AD – „Alzheimer disease“) alebo iných príčin kognitívnej poruchy. Neuraceq sa má používať spolu s klinickým vyhodnotením.

Negatívna snímka obsahuje veľmi malé množstvo plakov alebo žiadne plaky, čo je stav, ktorý nezodpovedá diagnóze AD. O obmedzeniach v interpretácii pozitívnej snímky pozri časti 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

O PET snímku s použitím florbetabenu (^{18}F) môžu požiadať iba lekári so skúsenosťami s liečbou neurodegeneratívnych porúch.

Snímky získané pomocou Neuracequ majú interpretovať iba hodnotitelia vyškolení v hodnotení PET snímok s florbetabenom (^{18}F). U pacientov, u ktorých sa nedá presne zistiť poloha šedej hmoty a rozhranie šedej a bielej hmoty na PET snímke, sa odporúča použiť nedávno zaznamenanú snímku zhotovenú počítačovou tomografiou (CT) alebo magnetickou rezonanciou (MR) na získanie zlúčenej snímky PET-CT alebo PET-MR (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaná rádioaktivita pre dospelého človeka je 300 MBq florbetabenu (^{18}F). Maximálna dávka nemá prekročiť 360 MBq, ani klesnúť pod 240 MBq v čase aplikácie. Objem Neuracequ, ktorý má byť podaný, môže byť v rozmedzí od 0,5 do 10 mL, aby sa zaistila cieľová aktivita 300 MBq v čase intravenózneho podania.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Neodporúča sa úprava dávky v závislosti od veku.

Pacienti s poruchami obličiek a pečene

Treba starostlivo zvážiť aktivitu, ktorá má byť podaná, pretože u týchto pacientov môže dôjsť k zvýšenej expozícii žiareniu (pozri časť 4.4).

Neboli vykonané žiadne rozsiahle štúdie dávkového rozmedzia ani úpravy dávok lieku v bežných a osobitných populáciách pacientov. Farmakokinetika florbetabenu (^{18}F) u pacientov s poruchami obličiek a pečene nebola stanovená.

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie Neuracequ v pediatrickej populácii.

Spôsob podávania

Neuraceq je určený na intravenózne použitie a na viacdávkové použitie.

Aktivita florbetabenu (^{18}F) sa musí odmerať aktivimetrom (kalibrátorom dávky) tesne pred injekčným podaním.

Neuraceq sa nesme riediť.

Dávka sa podáva vo forme injekcie pomalého intravenózneho bolusu (6 sek/mL), po ktorom nasleduje prepláchnutie približne 10 mL injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/mL (0,9 %), aby sa zaistilo podanie celej dávky. Ak je objem injekcie v rozmedzí 0,5 a 1 mL, majú sa použiť iba striekačky príslušnej veľkosti (1 mL) a striekačku je nutné prepláchnuť roztokom chloridu sodného (pozri časť 12).

Injekčná aplikácia florbetabenu (^{18}F) musí byť intravenózna, aby sa predišlo ožiareniu v dôsledku lokálneho preniknutia mimo cievy a tiež aby nedošlo k zobrazovacím artefaktom.

Snímkovanie

20-minútové PET zobrazenie sa má začať získavať približne 90 minút po aplikácii intravenózne injekcie florbetabenu (^{18}F).

Pacient má ležať na chrbte s umiestnením hlavy v zornom poli PET skenera tak, aby bol vycentrovaný mozog vrátane malého mozgu. Na obmedzenie pohybov hlavy môžeme použiť pásku alebo iné flexibilné upnutie hlavy. Rekonštrukcia má zahŕňať korekciu útlmu s výslednou veľkosťou transaxiálnych pixlov medzi 2,0 a 3,0 mm.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Odôvodnenie individuálneho prínosu/rizika

Expozícia každého pacienta žiareniu musí byť odôvodnená pravdepodobným prínosom. Aplikovaná aktivita má byť v každom prípade len taká nízka, aby ešte umožnila získať potrebné diagnostické informácie.

Porucha funkcie obličiek a porucha funkcie pečene

U týchto pacientov treba starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika, pretože môže dôjsť k zvýšenej expozícii žiareniu. Florbetaben (^{18}F) sa primárne vylučuje prostredníctvom hepatobiliárneho systému a u pacientov s poruchou funkcie pečene môže nastať zvýšená expozícia žiareniu (pozri tiež časť 4.2).

Pediatrická populácia

Pre informácie o použití v pediatrickej populácii pozri časti 4.2 alebo 5.1.

Interpretácia snímok získaných pomocou Neuracequ

Snímky získané pomocou Neuracequ majú interpretovať iba hodnotitelia vyškolení v hodnotení PET snímok s florbetabenom (^{18}F). Negatívna snímka zobrazuje veľmi malé množstvo alebo žiadnu hustotu kortikálnych β -amyloidových plakov. Pozitívna snímka zobrazuje strednú až často sa vyskytujúcu hustotu. Boli pozorované chyby v interpretácii zobrazenia v dôsledku nesprávneho odhadu výskytu hustoty mozgových β -amyloidových neuritických plakov, vrátane falošne negatívnych a falošne pozitívnych výsledkov.

PET snímky sa čítajú v transaxiálnej orientácii s použitím šedej stupnice. Hodnotiteľ by mal porovnať intenzitu signálu šedej hmoty kôry s maximálnou intenzitou signálu bielej hmoty. Snímky je potrebné čítať systematicky (Obrázok 1), od úrovne malého mozgu a posúvať sa nahor cez laterálne temporálne a frontálne laloky do oblasti posterior cingulate cortex a precuneus, a nakoniec do parietálneho laloku.

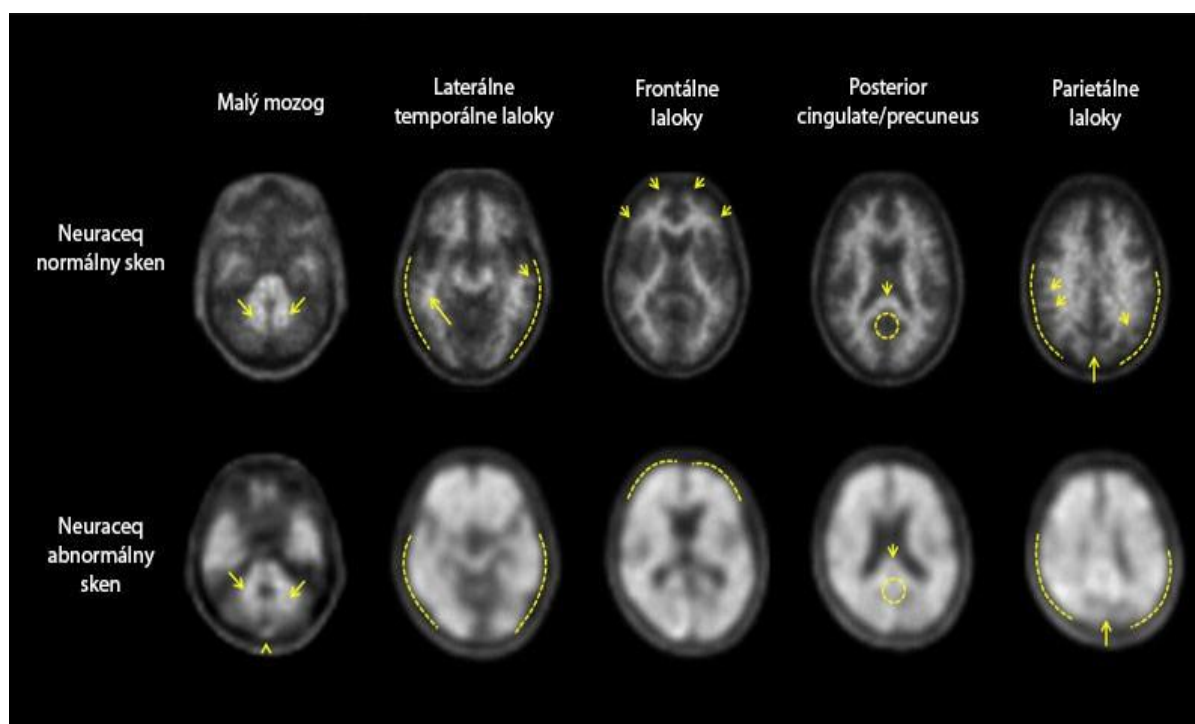
Interpretácia snímok sa vykonáva vizuálnym porovnaním aktivity v kortikálnej šedej hmote s aktivitou priľahlej bielej hmoty mozgovej kôry. Každá z týchto oblastí mozgu, laterálno-temporálna, frontálna, posteriórne cingulum, precuneus a parietálne laloky, sa musí systematicky vizuálne posúdiť a ohodnotiť podľa skóre vychytávania rádioaktívneho indikátora v oblasti kôry (RCTU) (Tabuľka 1).

Tabuľka 1: Definície vychytávania rádioaktívneho indikátora v oblasti kôry (RCTU)

Skóre vychytávania rádioaktívneho indikátora v oblasti kôry	Stav, ktorý treba posúdiť
1 (Žiadne vychytávanie indikátora)	Vychytávanie indikátora (t.j. intenzita signálu) v šedej hmote v danej oblasti je slabšie ako v bielej hmote.
2 (Mierne vychytávanie indikátora)	Menšie oblasti vychytávania indikátora sú rovnaké alebo silnejšie ako tie prítomné v bielej hmote: rozšírenie za okraj bielej hmoty do vonkajšieho okraja kôry je prítomné na väčšine rezov hodnotenej oblasti.
3 (Výrazné vychytávanie indikátora)	Veľká splývavá oblasť vychytávania indikátora, ktorá je rovnaká alebo silnejšia ako v bielej hmote a rozširuje sa za lem bielej hmoty do vonkajšieho okraja kôry. Zahŕňa celú oblasť a je na väčšine rezov príslušnej oblasti.

Poznámka: Na pridelenie skóre vychytávania rádioaktívneho indikátora v kôre musia byť nálezy prítomné na väčšine rezov skúmanej oblasti.

Obrázok 1: Prípady PET s Neuraceqom, ktoré ukazujú príklady negatívnej PET snímky s florbetabenom (^{18}F) (horný riadok) a pozitívnej snímky (spodný riadok).



Celkové rozhodnutie pri vizuálnom hodnotení PET snímky vychádza z posúdenia pacienta a z binárneho výsledku 'pozitívna' alebo 'negatívna'. Pacient sa posudzuje ako „pozitívny“ alebo „negatívny“ na základe skóre zaťaženia mozgu amyloidovými plakmi BAPL (Tabuľka 2), ktoré je odvodené zo skóre RCTU v štyroch oblastiach mozgu (Tabuľka 1).

Tabuľka 2: Definície zaťaženia mozgu amyloidovými plakmi (BAPL)

Hodnotenie	Skóre BAPL		Pravidlo pre hodnotenie
Negatívna snímka	1	Snímka bez beta-amyloidových depozitov	Skóre RCTU 1 v každej zo 4 oblastí mozgu (laterálno-temporálne laloky, frontálne laloky, oblasti posterior cingulum/precuneus, parietálne laloky)
	2	Snímka s miernym výskytom beta-amyloidových depozitov	Skóre RCTU 2 v niektorej alebo vo všetkých 4 oblastiach mozgu a žiadne skóre 3 v týchto 4 oblastiach mozgu
Pozitívna snímka	3	Snímka s výrazným výskytom beta-amyloidových depozitov	Skóre RCTU 3 v aspoň jednej zo 4 oblastí mozgu

Použitie kvantitatívnych informácií ako doplnok k vizuálnemu hodnoteniu

Kvantitatívne informácie generované softvérom na kvantifikáciu snímok s označením CE na kvantifikáciu PET snímok beta-amyloidu možno použiť ako doplnok k vizuálnej interpretácii (pozri časť 5.1). Používatelia softvéru s označením CE majú byť vyškolení výrobcom a kvantifikáciu majú vykonávať podľa jeho pokynov, a to vrátane kontrol kvality kvantitatívneho procesu. Hodnotitelia majú vizuálne interpretovať snímku a potom porovnať výsledok kvantifikácie s typickými rozsahmi pre negatívne a pozitívne snímky. Ak sú hodnoty kvantifikácie v rozpore s vizuálnym hodnotením, hodnotiteľ má preskúmať nasledujúce aspekty:

1. Ak je to vhodné, má sa vyhodnotiť umiestnenie oblasti záujmu (ROI) v oblastiach sivej hmoty mozgu bez zahrnutia významných oblastí bielej hmoty alebo mozgovomiechového moku (CSF). Je potrebné zvážiť potenciálny vplyv atrofie a zväčšenia komôr na kvantifikáciu.
2. Podľa potreby treba skontrolovať umiestnenie ROI referenčnej oblasti, aby sa potvrdila zhoda oblastí. Je potrebné zvážiť potenciálny vplyv možných štrukturálnych abnormalít na kvantifikáciu.
3. Je nutné skontrolovať podklady pre vizuálne stanovenie pozitívneho alebo negatívneho nálezu:
 - a. V prípade pozitívneho počiatočného vizuálneho hodnotenia amyloidu a negatívnej kvantifikácie má hodnotiteľ zvážiť, či pozitívna vizuálna interpretácia mohla byť založená na retencii indikátora v oblastiach, ktoré nie sú hodnotené kvantitatívnym softvérom. Keď softvér vyhodnocuje veľkú oblasť, v dôsledku fokálneho vychytávania môže dôjsť k negatívnej kvantifikácii. Takisto aj závažná atrofia môže viesť k zníženiu signálu a negatívnym kvantitatívnym výsledkom.
 - b. V prípade negatívneho počiatočného vizuálneho hodnotenia amyloidu a pozitívnej kvantifikácie amyloidu je potrebné skontrolovať presné umiestnenie ROI v referenčných oblastiach a kôre, aby sa zistilo, či sa nesníma vzorka bielej hmoty, ktorá môže zvýšiť hodnoty kvantifikácie.
4. Konečná interpretácia PET snímky má vychádzať z vizuálneho hodnotenia po vykonaní kontroly zhrnutej v krokoch 1 až 3.

Obmedzenia pri používaní

Pozitívna snímka sama osebe nepostačuje na stanovenie diagnózy AD či iných kognitívnych porúch, pretože depozity neuritických plakov v šedej hmote môžu byť prítomné u asymptomatických starších osôb alebo pri niektorých neurodegeneratívnych demenciách (AD, demencia s Lewyho telieskami, demencia pri Parkinsonovej chorobe).

Pre obmedzenie pri použití u pacientov s miernou kognitívnou poruchou (MCI – „mild cognitive impairment“) pozri časť 5.1.

Účinnosť florbetabenu (^{18}F) pri predvídaní vzniku AD alebo monitorovaní odpovedí na liečbu nebola potvrdená (pozri časť 5.1).

Niektoré snímky môžu byť ťažko interpretovateľné v dôsledku obrazového šumu, atrofie so stenčenou vrstvou kôry (angl. „cortical ribbon“) alebo v dôsledku rozmazania obrazu, ktoré môžu viesť k chybám v interpretácii. V prípadoch, keď sa nedá presne zistiť umiestnenie šedej hmoty alebo rozhrania medzi šedou a bielou hmotou na PET snímke a máme k dispozícii súčasne zaznamenanú snímku zhotovenú počítačovou tomografiou CT alebo magnetickou rezonanciou MR, musí hodnotiteľ preskúmať zlúčenú snímku PET-CT alebo PET-MR, aby mohol objasniť vzťah medzi PET rádioaktivitou a anatómiou šedej hmoty.

V niektorých prípadoch bolo zistené zvýšené vychytávanie v extracerebrálnych štruktúrach, ako sú napríklad tvár, koža na temene hlavy a kosť. Niekedy možno pozorovať reziduálnu aktivitu v midsagitálnom sínuse (pozri časť 5.2).

Po vyšetrení

V priebehu prvých 24 hodín po podaní injekcie má byť obmedzený blízky kontakt pacienta s dojcami a tehotnými ženami.

Špeciálne upozornenie

Tento liek obsahuje až 33 mg sodíka na dávka, čo zodpovedá 1,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Dávka 360 MBq tohto lieku podávaná dospelému s telesnou hmotnosťou 70 kg vedie k expozícii 17 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) o približne 2,9 mg/100 ml.

Pre porovnanie, u dospelého, ktorý vypil pohár vína alebo 500 ml piva bude BAC pravdepodobne okolo 50 mg/100 ml.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k hromadeniu etanolu a vyvolaniu nežiaducich účinkov, najmä u mladších detí s nízkou alebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Opatrenia týkajúce sa rizika pre životné prostredie nájdete v časti 6.6.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie *in vivo*.

Nebola zistená žiadna významná väzba pri hodnoteniach väzby rádioligandu s použitím širokého spektra zvieracích a ľudských receptorov, iónových kanálov a transportérov.

Štúdie *in vitro* s použitím ľudských pečeňových mikrozómov nenaznačili žiadnu potenciálnu inhibíciu enzýmového systému cytochrómu P450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

V prípade plánovaného podania rádiofarmák u žien v reprodukčnom veku je dôležité zistiť, či táto žena je alebo nie je tehotná. Každá žena, ktorej vynechala menštruácia, musí byť pokladaná za tehotnú, až do času, kým nie je dokázaný opak. V prípade pochybností o jej možnej gravidite (ak žena vynechala menštruácia, ak je menštruácia veľmi nepravidelná atď.), sa pacientke majú ponúknuť alternatívne metódy, ktoré nevyužívajú ionizujúce žiarenie (ak sú k dispozícii).

Gravidita

Postupy využívajúce rádioaktívne nuklidy vykonávané u tehotných žien sú spojené s dávkou žiarenia, ktorej je vystavený aj plod. Preto sa v období gravidity majú vykonávať iba nevyhnutné vyšetrenia, u ktorých pravdepodobný prínos výrazne prevyšuje riziko, ktorému je vystavená matka a plod.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie u tehotných žien. Neuskutočnili sa žiadne štúdie u zvierat, ktoré by skúmali reprodukčný účinok florbetabenu (^{18}F) (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa florbetaben (^{18}F) vylučuje do ľudského mlieka. Pred podaním rádiofarmák dojčiacej matke treba zvážiť možnosť neskoršieho podania rádioaktívneho nuklidu, keď matka prestane dojčiť, a treba tiež zvážiť, aké je najvhodnejšie rádiofarmakum vzhľadom k sekrécii aktivity do materského mlieka. Ak sa podanie rádiofarmaka považuje za potrebné, dojčenie sa má na 24 hodín prerušiť a odsaté mlieko zlikvidovať.

V priebehu počiatočných 24 hodín po podaní injekcie treba vylúčiť úzky kontakt s deťmi.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuraceq nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil Neuracequ vychádza z údajov z 1 295 podaní Neuracequ

1 077 subjektom a 12 subjektom, ktorí dostali vehikulum. Pri opakovanom podávaní s intervalom 1 rok sa ukázalo, že neboli rozdiely v bezpečnostnom profile po prvej, druhej alebo tretej dávke.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené na základe frekvencií výskytu podľa nasledujúcich konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté
Poruchy nervového systému		Neuralgia Bolesť hlavy Pocity pálenia Tras
Poruchy ciev		Hypotenzia Návaly tepla Hematóm,
Gastrointestinálne poruchy		Hnačka Nauzea
Poruchy pečene a žlčových ciest		Abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Kožné toxicity Vyrážka Hyperhydróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť v končatinách Nepříjemné pocity v končatinách,
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť v mieste podania Erytém v mieste injekcie / podania	Pyrexia Únava Pocit tepla Bolesť v mieste prepichnutia cievy Bolesť v mieste zavedenia katétra Hematóm v mieste aplikácie injekcie Podráždenie v mieste podania, Reakcia v mieste vpichu Nepříjemné pocity v mieste aplikácie injekcie Pocit tepla v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie kreatinínu v krvi

Expozícia ionizujúcemu žiareniu súvisí s rozvojom zhubných nádorov a s rizikom vzniku dedičných porúch. Pri podaní odporúčanej aktivity 300 MBq florbetabenu (^{18}F) je účinná dávka približne 5,8 mSv, a preto je malá pravdepodobnosť výskytu týchto nežiaducich účinkov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Keďže každá dávka obsahuje len malé množstvo florbetabenu (^{18}F), neočakáva sa, že by predávkovanie viedlo k farmakologickým účinkom. V prípade predávkovania ožiarením sa má dávka absorbovaná pacientom, pokiaľ to je možné, znížiť zvýšením eliminácie rádioaktívneho nuklidu z tela častým močením a častou defekáciou. Môže pomôcť odhad účinnej dávky, ktorá bola aplikovaná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostické rádiofarmaká, centrálna nervová sústava;
ATC kód: V09AX06

Mechanizmus účinku

Florbetaben (^{18}F) sa viaže na β -amyloidové neuritické plakety v mozgu. *In vitro* vykazuje florbetaben (^{18}F) nanomolárnu väzobnú afinitu k syntetickým β -amyloidovým vláknami a AD mozgovému homogenátu. Navyše bola väzba florbetabenu (^{18}F) k β -amyloidovým plakom vrezoch mozgu mŕtvych pacientov s AD preukázaná pomocou autorádiografie a podporená imunohistochemicky alebo Bielschowského farbením.

Kvantitatívna korelácia *in vivo* nebola stanovená u pacientov v terminálnej fáze života medzi vychytávaním florbetabenu (^{18}F) v šedej hmote kôry a depozitami β -amyloidových plakov u vzoriek z autopsie. *In vivo* väzba florbetabenu (^{18}F) k ostatným amyloidovým štruktúram alebo k iným štruktúram alebo receptorom mozgu zostáva nejasná.

Farmakodynamické účinky

Pri nízkych chemických koncentráciách prítomných v Neuraceq nemá florbetaben (^{18}F) žiadnu zistiteľnú farmakodynamickú aktivitu.

V ukončených klinických skúšaní prebiehalo kvantitatívne meranie vychytávania florbetabenu (^{18}F) v 7 preddefinovaných oblastiach mozgovej kôry (frontálnej, parietálnej, laterálnej a mediálnej temporálnej, occipitálnej, v oblasti caudate, v oblasti posterior cingulum/precuneus a v oblasti anterior cingulate gyrus) a kôry mozgu, ktoré sa meralo kvantitatívne pomocou štandardizovaných hodnôt vychytávania (SUV – „standardized uptake values“). Pomery priemernej kortikálnej SUV (SUVRs, v porovnaní s kôrou malého mozgu) sú vyššie u pacientov s AD ako u zdravých dobrovoľníkov.

Klinická účinnosť

Hlavná štúdia u 31 pacientov v terminálnej fáze života bola zameraná na stanovenie diagnostickej účinnosti florbetabenu (^{18}F) pri detekcii hustoty kortikálnych neuritických plakov (žiadne alebo zriedkavé verus stredne časté až časté), ako stanovujú kritéria CERAD. Výsledky PET snímok boli porovnané s maximálnou hustotou neuritických plakov meraných na rezoch: strednom frontálnom, gyrus, superiórneho a stredného temporálneho gyru, inferiórneho parietálneho laloku, hippokampu a iných častí mozgu pri autopsii vykonanej u pacientov. Stav kognitívnych funkcií pacientov sa nedal spoľahlivo zmerať. U všetkých 31 subjektov viedlo zaslepené vizuálne hodnotenie snímok pacientov, uskutočnené 3 lekármi v podmienkach zaslepenia, vo väčšine prípadov k senzitivite odpočtu (read sensitivity) 100 % (95 % IS: 80,5–100 %) a špecifickosti 85,7 % (95 % IS: 67,4–100 %). V post-hoc analýze senzitivity a špecifickosti väčšiny vizuálne hodnotených PET snímok pacientov vs histopatológie u širšej populácie (74 pacientov) bola 97,9 % (95 % IS: 93,8–100 %) a 88,9 % (95 % IS: 77–100 %).

Senzitivita a špecifickosť pri odhade beta-amyloidových depozitov florbetabenom (^{18}F) sa ďalej hodnotila v jednej ďalšej štúdii, v ktorej iná skupina 5 elektronicky trénovaných hodnotiteľov v podmienkach zaslepenia interpretovala snímky od 54 subjektov, ktorí boli sledovaní až po autopsiu v hlavnej štúdii. Histopatologické kritéria nezodpovedali kritériám CERAD. Výsledky boli nižšie ako

výsledky získané v hlavnej štúdii: senzitivita bola v rozpätí od 77,5 % do 90 % a špecifickosť bola v rozpätí od 62,5-85,7 %. Zhoda medzi hodnotiteľmi vyhodnotená pomocou hodnôt Fleiss' kappa, ktoré sa pohybovali v rozpätí od 0,68 to 0,87. Pri porovnaní výsledkov hodnotenia PET snímky s histopatologickým hodnotením zozbieraným pre všetky subjekty (rovnaké ako boli v originálnom pivotnom skúšaní a v jej post-hoc analýze), väčšina hodnotení mala senzitivitu 100 % (95% CI: 89,4-100 %) a špecifickosť 71,4 % (95% CI: 52,1-90,8 %).

V jednej dlhodobej štúdii podstúpilo 45 pacientov s klinickou diagnózou mierneho kognitívneho deficitu (MCI) základné PET vyšetrenie s florbetabenom (^{18}F) a bolo sledovaných počas nasledujúcich 24 mesiacov s cieľom vyhodnotiť vzťah medzi vyobrazením pomocou florbetabenu (^{18}F) a zmenami diagnostického stavu. 29 (64,4 %) pacientov s diagnózou MCI bolo pozitívnych pri použití florbetabenu (^{18}F) pri PET snímkovaní. Pri 24-mesačnom sledovaní došlo u 19 pacientov (42,2 %) ku konverzii na klinickú AD. 19 (65,5 %) pacientov s MCI z 29, ktorí mali pozitívnu PET snímku, bolo po 24 mesiacoch klasifikovaných za konvertovaných na klinickú AD v porovnaní s 0 (0 %) zo 16, ktorí mali negatívnu snímku. Senzitivita snímky s florbetabenom (^{18}F) na preukázanie pomeru konverzie MCI na AD u 19 konvertovaných pacientov bola 100 %, špecifickosť 26 nekonvertovaných bola 61,5 % (95 % IS: 42,8–80,2 %) a pozitívny pravdepodobnostný pomer („positive likelihood ratio“) bol 2,60 (1,60–4,23). Dizajn tejto štúdie neumožňuje stanoviť riziko progresie z MCI do klinickej AD.

Pridavné použitie kvantitatívnych informácií na interpretáciu snímky

Spôľahlivosť použitia kvantitatívnych informácií ako doplnku k vizuálnej kontrole bola analyzovaná v retrospektívnej klinickej štúdii, v ktorej sa hodnotil i) diagnostický výkon (t. j. citlivosť a špecifickosť) kvantitatívneho hodnotenia florbetabenových PET snímok oproti histopatologickému potvrdeniu pri detekcii beta-amyloidových neuritických plakov v mozgu pacientov na konci života ($n = 81$) a mladých kognitívne normálnych zdravých kontrolných účastníkov ($n = 10$) a ii) zhoda medzi zrakovým väčšinovým hodnotením piatimi nezávislými zaslepenými hodnotiteľmi a kvantitatívnym hodnotením florbetabenových PET snímok ($n = 386$). Tri softvérové balíky s označením CE využívajúce celý mozoček ako referenčnú oblasť sa použili na odhad záťaže beta-amyloidom so štandardizovanými pomermi hodnôt vychytávania (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) alebo metódou centiloidov (MIMneuro v.7.1.2). Všetky snímky sa kontrolovali z hľadiska kvality, aby sa zabezpečilo správne umiestnenie oblastí záujmu. Prípady, ktoré neprešli kontrolou kvality, boli z analýzy vylúčené (v priemere 2,6 % prípadov analyzovaných softvérom s označením CE). Priemerná citlivosť v troch softvérových balíkoch s označením CE na kvantifikáciu amyloidu bola $95,8 \pm 1,8$ % a priemerná špecifickosť bola $98,1 \pm 1,4$ %. Prahové hodnoty pre kvantifikáciu amyloidu sa odvodili zo vzoriek s potvrdením stavu mozgového amyloidu post-mortem ako štandardu pravdivosti (z hlavnej kohorty klinickej pitvy) pomocou analýzy krivky operačnej charakteristiky prijímača (ROC). V druhom súbore údajov sa odvodené prahové hodnoty použili na kategorizáciu testovacej kohorty a na porovnanie binárneho kvantitatívneho hodnotenia a vizuálneho hodnotenia. V súbore údajov s kontrolou kvality bola priemerná zhoda medzi vizuálnym hodnotením a softvérovými balíkmi s označením CE $91,2 \pm 1,7$ % a $96,2 \pm 1,8$ % v podskupine, v ktorej skupina hodnotiteľov dosiahla konsenzus vo vizuálnom hodnotení, t. j. všetci hodnotitelia vyhodnotili snímky rovnakým spôsobom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s florbetabenom (^{18}F) vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie, keďže ochorenie, pre ktoré je tento konkrétny liek určený, sa vyskytuje len u dospelých populácie a tento konkrétny liek nepredstavuje významný terapeutický prínos v porovnaní s existujúcimi spôsobmi liečby u pediatrických pacientov (pozri časť 4.2 informácie o použití v pediatrickej populácii).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Po intravenózne bolusovej injekcii dosiahne koncentrácia rádioaktivity v arteriálnej plazme do 10 minút 2-3 % injikovanej dávky/l.

Florbetaben (^{18}F) sa vysoko viaže na plazmatické proteíny (>98,5 %).

Vychytávanie v orgánoch

Vychytávanie rádioaktivity v mozgu je rýchle, 10 minút po injekcii dosahuje 6 % injekčne podanej rádioaktivity.

U zdravých kontrolných subjektov sa ukázalo, že dochádza k relatívne nízkej úrovni retencie florbetabenu (^{18}F) v kôre. Najvyššia úroveň vychytávania je vo Varolovom moste a iných oblastiach s bielou hmotou. U pacientov s AD boli pozorované významne vyššie hodnoty vychytávania v kortikálnych a striatálnych oblastiach ako u kontrolnej vzorky. U pacientov s AD dochádza, rovnako ako u kontrolnej vzorky, k vysokej retencii vo Varolovom moste a v ďalších oblastiach s bielou hmotou.

V niektorých prípadoch bolo zistené vychytávanie v extracerebrálnych štruktúrach, ako sú napríklad tvár, koža na temene hlavy a kosť. Dôvod tohto vychytávania nie je známy, ale môže byť spôsobený akumuláciou florbetabenu (^{18}F), niektorého z jeho rádioaktívnych metabolitov alebo krvnou rádioaktivitou.

Reziduálna aktivita v midsagitálnom sínuse môže byť pozorovaná pravdepodobne z dôvodu prítomnosti indikátora v krvných zásobách.

Biofyzikálny základ retencie florbetabenu (^{18}F) v bielej hmote v živom ľudskom mozgu sa nedá spoľahlivo vysvetliť. Predpokladá sa, že k retencii v bielej hmote môže prispievať nešpecifická väzba rádiofarmaka na myelínovú pošvu obsahujúcu lipidy.

Eliminácia

Florbetaben (^{18}F) sa z plazmy pacientov s AD eliminuje s priemerným biologickým polčasom asi 1 hodina. Približne 4 hodiny po injekcii už nie je v krvi merateľná žiadna rádioaktivita.

Pri skúmaní *in vitro* sa florbetaben (^{18}F) metabolizoval predovšetkým enzýmovým systémom CYP2J2 a CYP4F2.

Pri meraní uskutočnenom 12 hodín po podaní injekcie bolo v moči zistených v priemere až 30 % injekčne podanej rádioaktivity. Po tomto časovom rámci už nebolo možné ďalej kvantifikovať aktivitu v moči.

Polčas rozpadu

Fluór (^{18}F) má fyzikálny polčas rozpadu 110 minút.

12 hodín po injekcii je 98,93 % aktivity rozloženej, 24 hodín po injekcii je 99,99 % aktivity rozloženej.

Poškodenie obličiek/pečene

Farmakokinetika u pacientov s poškodením obličiek alebo pečene nebola opísaná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom podaní, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U potkanov a psov sa testovala potenciálna toxicita po 28 dňoch opakovaného podávania intravenózných injekcií florbetabenu (^{18}F) a zistilo sa, že NOAEL je aspoň 20-krát vyšší ako maximálna dávka pre človeka.

Keďže liek nie je určený na pravidelné alebo kontinuálne podávanie, nevykonali sa štúdie chronického podávania a karcinogenity.

Štúdie reprodukčnej toxicity neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina askorbová
etanol bezvodý
makrogol 400
askorbát sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Maximálne 10 hodín od konca syntézy.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Uchovávanie rádiofarmák musí byť v súlade s národnými predpismi pre rádioaktívne materiály.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná 15 mL injekčná liekovka zo skla typu I uzavretá chlórbutylovou zátkou a hliníkovým uzáverom.

Každá viacdávková injekčná liekovka obsahuje 1 až 10 mL roztoku, čo zodpovedá 300 až 3000 MBq v deň a čas kalibrácie (ToC).

V dôsledku rozdielov vo výrobnom procese je možné, že niektoré injekčné liekovky produktu sú distribuované s prepichnutou gumovou zátkou.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné upozornenie:

Rádiofarmaká majú v určenom klinickom prostredí prijímať, používať a podávať len oprávnené osoby. Ich príjem, uchovávanie, používanie, preprava a likvidácia podliehajú právnym úpravám a/alebo príslušným licenciám vydaným príslušným štátnym úradom.

Rádiofarmaká sa majú pripravovať spôsobom, ktorý je v súlade s požiadavkami radiačnej bezpečnosti a farmaceutickej kvality. Je potrebné prijať príslušné aseptické bezpečnostné opatrenia.

Liekovka sa nesmie používať, ak je narušená jej celistvosť.

Postupy pri podávaní lieku sa musia vykonávať tak, aby bolo riziko kontaminácie lieku a riziko ožiarenia obsluhujúcich osôb obmedzené na minimum. Použitie primeraných ochranných prostriedkov je povinné.

Podávanie rádiofarmák sa spája s rizikom pre ďalšie osoby (vrátane tehotných zdravotníckych pracovníčok) z vonkajšieho ožiarenia alebo kontaminácie v dôsledku rozliatia moču, zvratkov, atď.. Preto je nevyhnutné prijať bezpečnostné opatrenia na ochranu pred žiarením v súlade s národnými právnymi predpismi.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na rádioaktívne materiály.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Life Molecular Imaging GmbH
Tegeler Strasse 6-7
Wedding
Berlin
13353
Nemecko
e-mail: gra@life-mi.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLO>

EU/1/13/906/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. februára 2014
Dátum predĺženia registrácie: 20. novembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11. DOZIMETRIA

V nasledujúcej tabuľke je uvedená dozimetria vypočítaná pomocou softvéru OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment – stanovenie vnútornej dávky na úrovni orgánov).

Odhad absorbovaných dávok ionizovaného žiarenia v orgánoch je uvedený v Tabuľke 4, na základe údajov od zdravých dobrovoľníkov belošskej rasy (n=17). Výpočty dozimetrie boli upravené pre model s dospelými osobami (s telesnou hmotnosťou 70 kg).

Tabuľka 4: Odhad absorbovaných dávok radiácie po intravenóznejs injekcii Neuracequ subjektom belošskej rasy

Orgán	Absorbovaná dávka na jednotku podanej rádioaktivity [mGy/MBq]
Nadobličky	0,0130
Mozog	0,0125
Prsia	0,0074
Žľčník	0,137
Gastrointestinálny trakt	
Dolná časť hrubého čreva	0,0351
Tenké črevo	0,0314
Žalúdok	0,0116
Horná časť hrubého čreva	0,0382
Srdce	0,0139
Obličky	0,0238
Pečeň	0,0386
Pľúca	0,0148
Svaly	0,00948
Vaječníky	0,0156
Pankreas	0,0139
Červená kostná dreň	0,0122
Osteogénne bunky	0,0148
Koža	0,00689
Slezina	0,0102
Semenníky	0,00913
Týmus	0,00892
Štítia žľaza	0,00842
Močový mechúr	0,0695
Maternica	0,0163
Ostatné orgány	0,0110
Účinná dávka (mSv/MBq)	0,0193

Účinná dávka po podaní maximálnej odporúčanej dávky rádioaktivity 360 MBq dospeljs osobe s hmotnosťou 70 kg je asi 7,0 mSv. Ak sa simultánne vykonáva aj CT snímkovanie ako súčasť PET procedúry, zvýši sa expozícia ionizačnému žiareniu o množstvo závislé od nastavenia použitého pri získavaní CT. Pre podanú aktivitu 360 MBq je typická dávka žiarenia do cieľového orgánu (mozgu) 4,5 mGy.

Pre podanú rádioaktivitu 360 MBq sú typické dávky žiarenia do kritických orgánov 49,3 mGy pre žľčník, 25,0 mGy pre močový mechúr, 13,8 mGy pre hornú časť hrubého čreva, 12,6 mGy pre dolnú časť hrubého čreva, 11,3 mGy pre tenké črevo a 13,9 mGy pre pečeň.

12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Spôsob prípravy

Pred použitím je potrebné balenie skontrolovať a aktivitu zmerať aktivimetrom.

Odbery sa majú vykonávať za aseptických podmienok. Liekovky sa nesmú otvárať pred dezinfekciou zátky liekovky. Roztok sa má odoberať cez zátku pomocou jednorazových injekčných striekačiek vybavených ochranným odtienením a jednorazovou sterilnou ihlou alebo pomocou schváleného automatizovaného aplikačného systému. Ak je celistvosť liekovky porušená, produkt sa nesmie použiť.

Florbetaben (^{18}F) sa nesmie riediť.

Dávka sa podáva formou pomalej intravenózneho bolusovej injekcie (6 sek/mL), po ktorej nasleduje prepláchnutie približne 10 mL injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/mL (0,9 %), aby sa zaistilo podanie celej dávky. Ak je objem injekcie v rozmedzí 0,5 a 1 mL, majú sa použiť iba striekačky príslušnej veľkosti (1 mL) a striekačku je nutné prepláchnuť roztokom chloridu sodného.

Injekcia florbetabenu (^{18}F) musí byť intravenózna, aby sa zabránilo ožiareniu v dôsledku lokálnej extravazácie, ako aj zobrazovacím artefaktom.

Kontrola kvality

Roztok sa pred použitím musí vizuálne skontrolovať. Použiť možno iba číry roztok bez viditeľných častíc.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

BV Cyclotron VU
De Boelelaan 1081
1081 HV Amsterdam
Holandsko

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

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

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

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

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

Alliance Medical RP Berlin GmbH
Max-Planck-Strasse 4
Aldershof
Berlin
12489
Nemecko

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

Alliance Medcial RP GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Nemecko

Curium Italy S.R.L.
via Pergolesi, 33

20900 Monza
Taliansko

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

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgicko

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

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

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením v každej členskej krajine musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) nechať odsúhlasiť konečnú podobu školiaceho programu národným kompetentným orgánom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zaistiť, aby po diskusii a schválení národným kompetentným orgánom v každej členskej krajine, kde je Neuraceq na trhu, mali všetci lekári, u ktorých sa predpokladá, že budú používať Neuraceq, pri uvedení na trh aj po ňom, prístup k tomuto školiacemu programu, aby sa zaistila správnosť a spoľahlivosť interpretácií PET snímok.

Školiaci program by mal obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Informácie o patológii amyloidu pri Alzheimerovej chorobe;
- Relevantné informácie o Neuracequ ako PET indikátore β -amyloidu, vrátane schválených indikácií podľa SPC, obmedzeniach použitia Neuracequ, chybách pri interpretácii, informácie o bezpečnosti a výsledky klinických skúšaní informujúcich o diagnostickom použití Neuracequ;
- Prehľad kritérií pre hodnotenie PET, vrátane metód posúdenia snímky, kritérií pre interpretáciu a snímok demonštrujúcich metodológiu hodnotenia;
- Aby bolo možné každému účastníkovi školenia ponúknuť možnosť sebahodnotenia a sebazvedávania, školiaci materiál by mal obsahovať ukážkové prípady hodnotenia PET s Neuraceqom so správnou interpretáciou PET snímky skúseným hodnotiteľom Neuraceq-PET snímok. Tréning by mal obsahovať dostatočný počet jednoznačne pozitívnych a jednoznačne negatívnych prípadov, ako aj nejednoznačné prípady. Ak je to možné, prípady by mali byť histopatologicky potvrdené.
- Odbornosť a kvalifikovanosť školiteľov musí byť zaistená.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KOVOVÁ SKRINKA/OLOVENÁ TIENIACA NÁDOBA

1. NÁZOV LIEKU

Neuraceq 300 MBq/mL injekčný roztok
florbetaben (^{18}F)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý mL injekčného roztoku obsahuje v deň a čas kalibrácie 300 MBq florbetabenu (^{18}F).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina askorbová, etanol bezvodý, makrogol 400, askorbát sodný (na úpravu pH), voda na injekciu.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Jedna viacdávková injekčná liekovka

Ref. č. zákazníka

Aktivita: {XXX} MBq v {XX} mL

ToC: {DDMMYYYY} {XX}h{XX} {časové pásmo}

Objem: {XX} mL

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ



Rádioaktívny materiál.

BV Cyclotron VU, Holandsko

Curium PET France, Nancy, Francúzsko

Curium PET France, Nîmes, Francúzsko

Curium PET France, Paris, Francúzsko

Curium PET France, Rennes, Francúzsko

Curium PET France, Pessac, Francúzsko

Alliance Medical RP Berlin GmbH, Nemecko

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

Alliance Medical RP GmbH, Nemecko

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Rakúsko

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgicko

Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB, Barcelona, Španielsko

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

Curium Pharma Ireland Limited, Dublin, Írsko

Biokosmos S.A., Halkidiki, Grécko

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

Radboud Translational Medicine B.V., Nijmegen, Holandsko

Karolinska University Hospital, Stockholm, Švédsko

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {DD/MM/RRRR} {XX}h{XX} {časové pásmo}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred ionizujúcim žiarením (olovený štít).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/906/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

<Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.>

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Neaplikovateľné.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

<Neaplikovateľné.>

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Neuraceq 300 MBq/mL injekčný roztok
florbetaben (^{18}F)
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: ToC + 6 h

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Aktivita: ≤ 3000 MBq v ToC (pozri vonkajší obal)

6. INÉ



Rádioaktívny materiál.

BV Cyclotron VU, Holandsko

Curium PET France, Nancy, Francúzsko

Curium PET France, Nîmes, Francúzsko

Curium PET France, Paris, Francúzsko

Curium PET France, Rennes, Francúzsko

Curium PET France, Pessac, Francúzsko

Alliance Medical RP Berlin GmbH, Nemecko

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

Alllance Medical RP GmbH, Nemecko

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Rakúsko

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgicko

Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB, Barcelona, Španielsko

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

Curium Pharma Ireland Limited, Dublin, Írsko

Biokosmos S.A., Halkidiki, Grécko

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

Radboud Translational Medicine B.V., Nijmegen, Holandsko

Karolinska University Hospital, Stockholm, Švédsko

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Neuraceq 300 MBq/mL injekčný roztok florbetaben (¹⁸F)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny, ktorý bude mať dozor nad týmto vyšetrením.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Neuraceq a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Neuraceq
3. Ako používať Neuraceq
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Neuraceq
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Neuraceq a na čo sa používa

Tento liek je rádiofarmakum a slúži len na diagnostické použitie.

Neuraceq obsahuje účinnú látku florbetaben (¹⁸F).

Neuraceq sa podáva ľuďom s problémami s pamäťou, aby mohol lekár vykonať istý druh snímania mozgu, ktoré sa volá PET snímka. Neuracegová PET snímka spolu s ďalšími vyšetreniami mozgu pomôže vášmu lekárovi určiť, či máte alebo nemáte v mozgu tzv. β-amyloidové plaky.

Tento liek je určený iba na použitie u dospelých pacientov.

O výsledkoch tohto vyšetrenia sa porozprávajte s lekárom, ktorý si tento test vyžiadala.

Použitie Neuracequ je spojené s vystavením vyšetrovanej osoby pôsobeniu malého množstva rádioaktivity.

Váš lekár a lekár so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny dospeli k záveru, že klinický prínos tohto vyšetrenia s použitím rádiofarmaka prevažuje nad rizikom spojeným s vystavením žiareniu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Neuraceq

Nepoužívajte Neuraceq:

- ak ste alergický na florbetaben (¹⁸F) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia:

Predtým, ako vám Neuraceq bude podaný, poraďte sa s lekárom so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny:

- ak máte problémy s obličkami
- ak máte problémy s pečeňou
- ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná
- ak dojčíte

Deti a dospievajúci

Neuraceq nie je určený na použitie u detí ani u dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Neuraceq

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi v oblasti nukleárneho lekárstva, pretože môžu narušať interpretáciu zobrazení z vyšetrenia PET.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny ešte predtým, ako vám bude tento liek podaný.

Ak si myslíte, že ste tehotná, ak vám vynechala menštruácia alebo ak dojčíte, musíte informovať lekára so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny pred podaním Neuracequ. Ak máte pochybnosti, je dôležité sa poradiť s lekárom so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny, ktorý bude vyšetrenie riadiť.

Tehotenstvo

Lekár so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny vám bude podávať tento liek v tehotenstve len v prípade, ak sa očakáva, že prínos prevýši riziko.

Dojčenie

Musíte prerušiť dojčenie na 24 hodín po podaní injekcie. Počas tejto doby si odstriekavajte materské mlieko a mlieko, ktoré ste odstriekali zlikvidujte. V dojčení môžete pokračovať, ak s tým súhlasí lekár so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny, ktorý dohliada na toto vyšetrenie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neuraceq nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Neuraceq obsahuje etanol (alkohol) a askorbát sodný

- Tento liek obsahuje až 1200 mg etanolu (alkohol) v každej dávke, čo zodpovedá 17 mg/kg. Množstvo v dávke tohto lieku zodpovedá 30 ml piva alebo 12,5 ml vína.

Je nepravdepodobné, že množstvo alkoholu v tomto lieku bude mať vplyv na dospelých a dospievajúcich, ani že alkohol bude mať pozorovateľný vplyv na deti. Môže mať nejaké účinky na mladšie deti, napríklad ospalosť.

Alkohol v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov. Poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak užívate iné lieky.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste závislý od alkoholu, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Tento liek obsahuje až 33 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v jednej dávke. To sa

rovná 1,6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Neuraceq

Existujú prísne pravidlá týkajúce sa používania, manipulácie a likvidácie rádiofarmák. Neuraceq sa môže používať len v špeciálne kontrolovaných priestoroch. S týmto liekom môžu manipulovať a podávať vám ho budú len odborníci, ktorí boli na to školení a majú dostatočnú kvalifikáciu na jeho bezpečné používanie. Tieto osoby budú venovať veľkú pozornosť bezpečnému použitiu tohto lieku a budú vás informovať o tom, čo robia.

Dávka

Lekár so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny, ktorý bude vyšetrenie riadiť, rozhodne, aké množstvo Neuracequ sa použije vo vašom prípade. Bude to najmenšie možné množstvo, ktoré bude dostatočné na získanie potrebných informácií.

Množstvo, ktoré má byť podané a je obvykle odporúčané pre podanie dospelaj osobe, je 300 MBq (megabecquerel, jednotka používaná na vyjadrenie rádioaktivity).

Podávanie Neuracequ a vykonanie vyšetrenia

Neuraceq sa podáva ako injekcia do žily (intravenózna injekcia), po ktorej nasleduje prepláchnutie roztokom chloridu sodného, aby sa zabezpečilo podanie celej dávky.

Jedna injekcia stačí na vykonanie vyšetrenia, ktoré váš lekár potrebuje urobiť.

Trvanie tohto vyšetrenia

Snímanie mozgu sa obvykle uskutoční 90 minút po podaní injekcie Neuracequ.

Váš lekár so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny vás bude informovať o obvyklom trvaní tohto vyšetrenia.

Po podaní Neuracequ by ste mali

Vyhýbať sa akémukoľvek kontaktu s malými deťmi alebo tehotnými ženami počas 24 hodín po podaní injekcie.

Lekár so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny vás bude informovať, či budete musieť po podaní tohto lieku dodržiavať nejaké zvláštne bezpečnostné opatrenia. Ak máte nejaké otázky, obráťte sa na svojho lekára so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny.

Ak vám podali viac Neuracequ ako bolo potrebné

Predávkovanie je veľmi nepravdepodobné, pretože dostanete iba jednorazovú dávku Neuracequ, ktorú bude presne kontrolovať lekár so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny. Napriek tomu, ak by došlo k predávkovaniu, bude vám poskytnuté príslušné ošetrovanie. Lekár so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny, ktorý bude vyšetrenie riadiť, podnikne predovšetkým kroky, ktoré zabezpečia zvýšenie množstva (objemu) vylúčeného moču alebo stolice, aby sa urýchlilo odstránenie rádioaktivity z vášho tela.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, obráťte sa na lekára so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny, ktorý bude vyšetrenie riadiť.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Možné vedľajšie účinky zahŕňujú:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- Reakcie v mieste podania injekcie: bolesť v mieste podania injekcie, sčervenenie v mieste podania injekcie (erytém v mieste injekcie / podania)

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb).

- Pocity pálenia, bolesť hlavy, neuralgia (intenzívna, zvyčajne prerušovaná bolesť pozdĺž dráhy nervu), trasenie (mimovoľné chvenie)
- Cievny: návaly (náhle sčervenenie tváre a/alebo krku), hematóm (modrina, čierna a modrá škvrna na koži), hypotenzia (nízky krvný tlak)
- Žalúdok: hnačka, nauzea (pocit nevoľnosti)
- Pečeň: abnormálna funkcia pečene
- Koža: hyperhydróza (nadmerné potenie), vyrážka, toxický kožný výron (akútne postihnutie kože erytémom, ktorý vyzerá ako osýpky, s možným výskytom pľuzgierov avredov)
- Svaly a kosti: nepríjemné pocity alebo bolesť v končatine
- Reakcie v mieste podania injekcie: podráždenie v mieste podania injekcie, bolesť a nepríjemné pocity v okolí miesta aplikácie injekcie, hematóm v mieste aplikácie injekcie (modrina – čierna a modrá stopa v mieste podania injekcie), pocit tepla v mieste podania injekcie, únava, pocit tepla, pyrexia (zvýšená telesná teplota, horúčka)
- Abnormálne krvné testy: zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi (zníženie funkcie obličiek)

Toto rádiofarmakum uvoľňuje malé množstvá ionizujúceho žiarenia, ktoré sa spája s minimálnym rizikom vzniku rakoviny a dedičných abnormalít

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára so špecializáciou v odbore nukleárnej medicíny. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Neuraceq

Tento liek nebudete musieť uchovávať. Za uchovávanie tohto lieku je zodpovedný špecialista, ktorý ho uchováva v primeraných priestoroch. Uchovávanie rádiofarmák sa uskutočňuje v súlade s národnými právnymi predpismi, týkajúcimi sa rádioaktívnych materiálov.

Nasledujúce informácie sú určené len pre odborníkov:

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, štítku a injekčnej liekovke po EXP.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Neuraceq obsahuje

- Liečivo je florbetaben (^{18}F). Každý mL injekčného roztoku obsahuje v deň a čas kalibrácie 300 MBq florbetabenu (^{18}F). Aktivita každej injekčnej liekovky je v rozmedzí od 300 MBq do 3 000 MBq v danom dátume a čase kalibrácie.
- Ďalšie zložky sú kyselina askorbová, etanol bezvodý, makrogol 400, askorbát sodný a voda na injekciu (pozri časť 2 „Neuraceq obsahuje etanol a askorbát sodný“).

Ako vyzerá Neuraceq a obsah balenia

Neuraceq je číry, bezfarebný injekčný roztok. Dodáva sa v bezfarebnej 15 mL injekčnej liekovke zo skla, uzavretej gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom.

Každá viacdávková injekčná liekovka obsahuje 1 až 10 mL roztoku, čo zodpovedá 300 až 3000 MBq florbetabenu (^{18}F) v deň a čas kalibrácie.

Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Life Molecular Imaging GmbH
Tegeler Strasse 6-7
Wedding
Berlin
13353
Nemecko
e-mail: gra@life-mi.com

Výrobca

BV Cyclotron VU
De Boelelaan 1081
1081 HV Amsterdam
Holandsko

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

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

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

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

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

Alliance Medical RP Berlin GmbH
Max-Planck-Strasse 4
Aldershof
Berlin
12489

Nemecko

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

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Nemecko

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

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

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels

Belgicko

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

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

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Táto písomná informácia naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Úplné znenie SPC Neuracequ je priložené ako samostatný dokument v balení s liekom, s cieľom poskytnúť zdravotníckym odborníkom ďalšie odborné a praktické informácie o podávaní a používaní tohto rádiofarmaka.

Prečítajte si SPC. {SPC by malo byť súčasťou balenia}.