

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Neuraceq 300 MBq/mL raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 mL raztopine za injiciranje vsebuje 300 MBq [^{18}F]florbetabena na dan in ob času kalibracije.

Aktivnost na vialo na dan in ob času kalibracije je v razponu med 300 MBq in 3000 MBq.

Fluor (^{18}F) z oddajanjem pozitronskega sevanja s 634 keV, čemur sledi fotonsko anihilacijsko sevanje s 511 keV, razpade na stabilni kisik (^{18}O) z razpolovno dobo približno 110 minut.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje do 1,2 g etanola in do 33 mg natrija na odmerek (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Zdravilo Neuraceq je radiofarmak, indiciran za slikanje gostote β -amiloidnih nevritičnih leh s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) v možganih odraslih bolnikov s kognitivno motnjo, pri katerih se ugotavljajo Alzheimerjeva bolezen (AB) in drugi vzroki kognitivne motnje. Zdravilo Neuraceq je treba uporabiti skupaj s kliničnim vrednotenjem.

Negativen rezultat preiskave kaže na redke ali odsotne lehe, kar se ne ujema z diagnozo AB. Za omejitve pri interpretaciji pozitivnega rezultata preiskave glejte poglavji 4.4 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

PET-preiskavo s [^{18}F]florbetabenom mora naročiti zdravnik, usposobljen za klinično obravnavo nevrodegenerativnih bolezni.

Slike z zdravilom Neuraceq smejo interpretirati le odčitovalci, usposobljeni za interpretacijo PET-posnetkov s [^{18}F]florbetabenom. V primeru dvomov glede lokacije sive možganovine ter meje med sivo in belo možganovino na PET-posnetku se v kratkem časovnem razmaku priporoča tudi sočasno slikanje z računalniško tomografijo (CT) ali magnetno resonanco (MR), da se pridobi združena slika PET-CT oziroma PET-MR (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočena aktivnost za odraslega je 300 MBq [^{18}F]florbetabena. Največji odmerek ne sme presegati 360 MBq niti ne sme pasti pod 240 MBq ob času dajanja. Prostornina zdravila Neuraceq, ki se injicira, lahko znaša od 0,5 do 10 mL, da se zagotovi ciljna aktivnost 300 MBq ob času intravenskega dajanja.

Posebne populacije

Starejši

Prilagoditev odmerka na osnovi starosti ni potrebna.

Ledvična in jetrna okvara

Količino uporabljene aktivnosti je treba skrbno pretehtati, saj je lahko pri teh bolnikih izpostavljenost sevanju večja (glejte poglavje 4.4).

Študije z obširnimi razponom odmerkov in prilagoditvene študije z zdravilom pri normalnih in posebnih skupinah bolnikov niso bile opravljene. Farmakokinetika [^{18}F]florbetabena pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro ni bila določena.

Pediatrična populacija

Zdravilo Neuraceq ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo Neuraceq je predvideno za intravensko uporabo in za večodmerno uporabo.

Aktivnost [^{18}F]florbetabena je treba izmeriti z merilnikom aktivnosti (kalibratorjem odmerka) tik pred injiciranjem.

Neuraceq se ne sme razredčiti.

Odmerek se daje s počasno bolusno intravensko injekcijo (6 s/mL), ki ji sledi spiranje s približno 10 mL 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/mL) za injiciranje, s čimer se zagotovi injiciranje celotnega odmerka. Če prostornina injiciranja znaša od 0,5 do 1 mL, naj se uporabijo le injekcijske brizge ustrezne velikosti (1 mL), injekcijsko brizgo pa je treba sprati z raztopino natrijevega klorida (glejte poglavje 12).

Injiciranje [^{18}F]florbetabena mora biti intravensko, da ne pride do obsevanja, ki je posledica lokalne ekstravazacije, ali do artefaktov pri slikanju.

Pridobivanje slike

20-minutno slikanje s PET začnite približno 90 minut po intravenskem injiciranju [^{18}F]florbetabena.

Bolniki morajo ležati na hrbtu, glava pa mora biti v položaju, v katerem so možgani, vključno z malimi možgani, v vidnem polju aparata za PET. Za zmanjševanje premikanja glave lahko uporabite trak ali drug fleksibilen pripomoček za omejevanje premikanja glave. Rekonstrukcija mora vključevati popravek zaradi atenuacije z nastalo velikostjo transaksialnih slikovnih pik med 2,0 in 3,0 mm.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Utemeljitev koristi in tveganj za posameznika

Pri vsakem bolniku mora verjetna korist upravičiti izpostavljenost sevanju. Uporabljena aktivnost mora biti v vsakem primeru najnižja možna, ki še omogoča želene diagnostične informacije.

Ledvična in jetrna okvara

Pri teh bolnikih je treba skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji, saj je mogoča večja izpostavljenost sevanju. [^{18}F]florbetaben se izloča predvsem prek hepatobiliarnega sistema, zato pri bolnikih z jetrno okvaro obstaja možnost večje izpostavljenosti sevanju (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2 ali 5.1.

Interpretacija slik z zdravilom Neuraceq

Slike z zdravilom Neuraceq smejo interpretirati le odčitovalci, usposobljeni za interpretacijo PET-posnetkov s [^{18}F]florbetabenom. Negativen rezultat preiskave kaže na nizko ali ničelno gostoto kortikalnih β -amiloidnih leh. Pozitiven rezultat preiskave kaže na zmerno do visoko gostoto. Pri ocenjevanju gostote β -amiloidnih nevritičnih leh v možganih so opazili napake pri interpretaciji slik, vključno z lažnimi negativnimi in lažnimi pozitivnimi rezultati.

PET-posnetki se odčitavajo v transaksialni smeri s sivinsko lestvico. Odčitovalec mora primerjati intenzivnost signala kortikalne sive možganovine z maksimalno intenzivnostjo signala bele možganovine. Slike se pregledujejo sistematično (Slika 1), začevši na ravni malih možganov, nato skozi lateralni temporalni in frontalni režnj do območja posteriorne cingularne skorje in precuneusa, ter končno do parietalnega režnja.

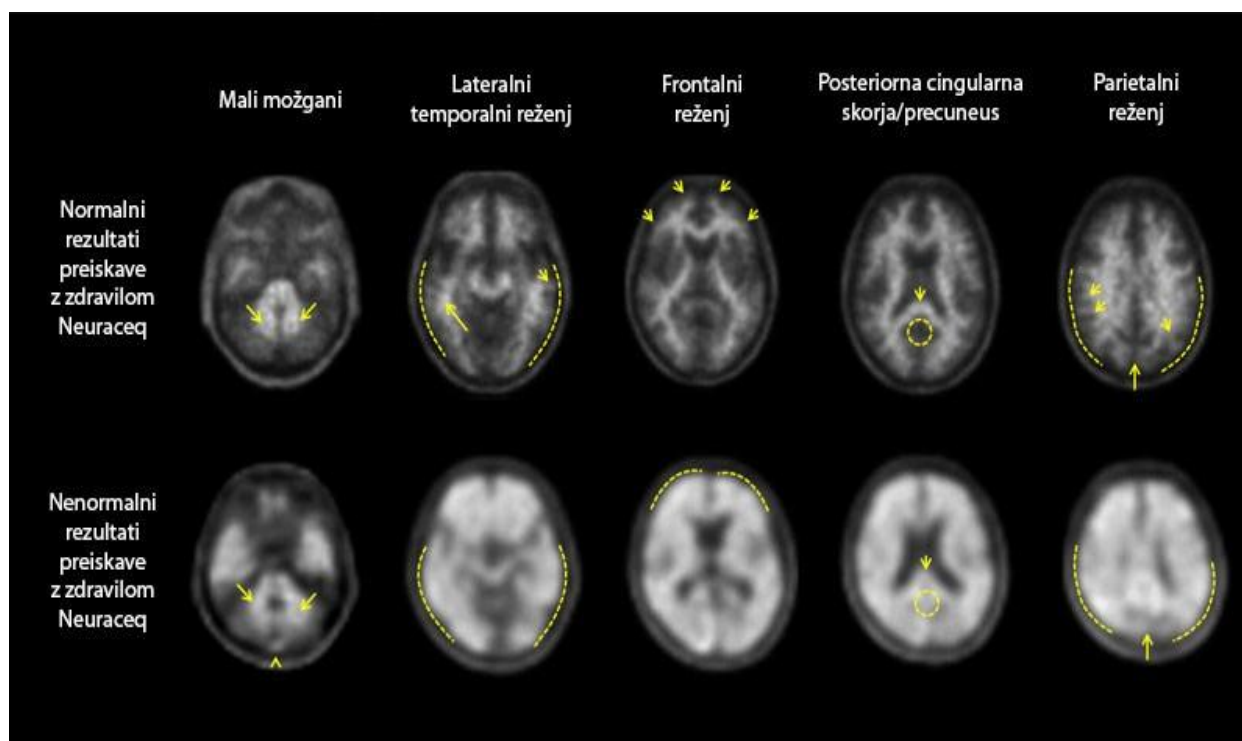
Interpretacija slik temelji na vizualnem pregledu, tako da se primerjata aktivnost v kortikalni sivi možganovini in aktivnost v sosednji kortikalni beli možganovini. Vsako od teh regij v možganih, lateralna temporalna, frontalna, posteriorna cingularna, precuneus in parietalni režnji, je treba sistematično vizualno ovrednotiti in oceniti v skladu z oceno regionalnega kortikalnega privzema označevalca (RCTU) (Tabela 1).

Tabela 1: Definicije regionalnega kortikalnega privzema označevalca (regional cortical tracer uptake – RCTU)

Ocena regionalnega kortikalnega privzema označevalca	Pogoj za ovrednotenje
1 (brez privzema označevalca)	Privzem označevalca (to je intenzivnost signala) v sivi možganovini v regiji je manjši kot v beli možganovini.
2 (zmeren privzem označevalca)	Manjši predel(-i) privzema označevalca, ki je enak kot ali večji od tistega, ki je prisoten v beli možganovini; razširja se čez rob bele možganovine do zunanje kortikalne meje in zajema večino režnjev znotraj zadevne regije.
3 (izrazit privzem označevalca)	Velik povezan predel privzema označevalca, ki je enak kot ali večji od tistega, ki je prisoten v beli možganovini; razširja se čez rob bele možganovine do zunanje kortikalne meje in zajema celotno regijo, vključno z večino režnjev znotraj zadevne regije.

Opomba: Za oceno privzema označevalca v skorji mora biti ugotovitev potrjena v večini režnjev znotraj zadevne regije.

Slika 1: Slikanje s PET z zdravilom Neuraceq, ki prikazuje primere negativnih rezultatov PET-preiskave s [¹⁸F]florbetabenom (zgornja vrsta) in pozitivnih rezultatov preiskave (spodnja vrsta).



Skupna odločitev pri vizualnem vrednotenju PET-posnetkov se nanaša na preiskovanca in temelji na binarnem rezultatu kot "pozitivno" ali "negativno". Preiskovanec je klasificiran kot "pozitiven" ali "negativen" na osnovi ocene odlaganja amiloidnih leh v možganih (brain amyloid plaque load – BAPL) (Tabela 2), ki je izpeljana iz ocen RCTU v štirih regijah v možganih (Tabela 1).

Tabela 2: Definicije odlaganja amiloidnih leh v možganih (BAPL)

Ovrednotenje	Ocena BAPL		Pravilo za ovrednotenje
Negativni rezultati preiskave	1	Rezultat preiskave brez β -amiloidnega odlaganja	RCTU-ocena 1 v vseh štirih regijah v možganih (lateralni temporalni reženj, frontalni reženj, posteriorna cingularna skorja/precuneus, parietalni reženj)
	2	Rezultat preiskave z zmernim β -amiloidnim odlaganjem	RCTU-ocena 2 v kateri koli od štirih regij ali v vseh štirih regijah v možganih ter brez ocene 3 v teh štirih regijah
Pozitivni rezultati preiskave	3	Rezultat preiskave z izrazitim β -amiloidnim odlaganjem	RCTU-ocena 3 v vsaj eni od štirih regij v možganih

Uporaba kvantitativnih informacij kot dodatek k vizualnem vrednotenju

Kvantitativne informacije, ki jih ustvari programska oprema za kvantizacijo slik z oznako CE za slikanje gostote β -amiloidnih nevritičnih leh s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), lahko uporabite kot dodatek k vizualnem pregledu (glejte poglavje 5.1). Proizvajalec mora usposobiti uporabnike programske opreme z oznako CE in izvesti kvantifikacijo v skladu s proizvajalčevimi navodili, vključno s preverjanjem kakovosti kvantitativnega postopka. Odčitovalci morajo vizualno interpretirati slike in nato primerjati rezultat kvantizacije s tipičnimi razponi za negativne in pozitivne

slike. Če kvantitativne vrednosti niso skladne z vizualnim vrednotenjem, mora odčitovalec pregledati naslednje vidike:

1. Kadar je primerno, je treba preučiti postavitev opazovanega območja (ROI) na lokacije sive možganovine, ne da bi vključili pomembna področja bele možganovine ali likvorja (CSF). Upoštevati je treba morebitni vpliv atrofije in ventrikularne širitve na kvantizacijo.
2. Če je primerno, je treba pregledati postavitev opazovanega območja (-ij) referenčne regije, da potrdite prileganje območja. Upoštevati je treba morebitni vpliv morebitnih strukturnih nepravilnosti na kvantizacijo.
3. Pregledati je treba podlago za vizualno pozitivno ali negativno določitev:
 - a. V primeru pozitivnega začetnega vizualnega odčitavanja amiloidnega odlaganja in negativne kvantizacije bi moral odčitovalec razmisliti, ali pozitivna vizualna interpretacija lahko temelji na zadržanju označevalca v regijah, ki jih programska oprema za kvantizacijo ne vrednoti. Žariščni privzem prav tako lahko poda negativno kvantitativno vrednost, ko programska oprema vrednoti veliko regijo. Oslabitev signala in negativne kvantitativne rezultate lahko povzroči tudi huda atrofija.
 - b. V primeru negativnega začetnega vizualnega odčitavanja amiloidnega odlaganja in pozitivne amiloidne kvantizacije, je treba preveriti natančno lokacijo opazovanih območij (ROI) v referenčnih regijah in korteksu, da se ugotovi, ali je vzorčena bela možganovina, kar lahko poveča vrednosti kvantizacije.
4. Končna interpretacija slike PET mora temeljiti na vizualnem odčitavanju, po izvedenem pregledu, ki je povzet v korakih od 1 do 3.

Omejitve uporabe

Pozitiven rezultat preiskave sam po sebi ne postavlja diagnoze AB ali druge kognitivne okvare, saj je lahko odlaganje nevritičnih leh v sivi možganovini prisotno pri asimptomatskih starejših osebah in pri nekaterih nevrodegenerativnih demencah (AB, demenca z Lewyjevim telesci, demenca pri Parkinsonovi bolezni).

Za omejitve uporabe pri bolnikih z zmerno kognitivno okvaro glejte poglavje 5.1.

Učinkovitost [^{18}F]florbetabena pri napovedovanju razvoja AB ali spremljanju odziva na zdravljenje ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1).

Nekatere posnetke je zaradi šuma na sliki, atrofije s stanjšanim kortikalnim trakom ali zamegljenosti slike težko interpretirati, zato lahko pri interpretaciji pride do napak. V primerih negotovosti glede lokacije sive možganovine ter roba med sivo in belo možganovino na PET-posnetku in ko je na voljo nedavna sočasna CT- ali MR-slika, naj razlagalec pregleda združeni PET-CT- oziroma PET-MR-sliki, da razjasni razmerje med radioaktivnostjo pri PET in anatomijo sive možganovine.

V nekaterih primerih so opazili povečan privzem v zunajmožganskih strukturah, na primer v obrazu, lasišču in kosteh. Včasih je mogoče opaziti rezidualno aktivnost v srednjem sagitalnem sinusu (glejte poglavje 5.2).

Po postopku

V prvih 24 urah po injiciranju je treba omejiti bližnje stike z dojenčki in nosečnicami.

Posebna opozorila

To zdravilo vsebuje do 33 mg natrija na odmerek, kar je enako 1,6% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Pri odmerku 360 MBq tega zdravila, ki ga prejme odrasla oseba s telesno maso 70 kg, bo izpostavljenost etanolu do 17 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 2,9 mg/100 ml.

Za primerjavo: pri odraslem, ki popije en kozarec vina ali 500 ml piva, bo koncentracija alkohola v krvi približno 50 mg/100 ml.

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih je sposobnost presnove majhna oz. še nerazvita.

Za previdnostne ukrepe v zvezi z nevarnostjo za okolje glejte poglavje 6.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja *in vivo* niso izvedli.

Pri študijah vezave radioligandov ob uporabi širokega spektra animalnih in humanih receptorjev, ionskih kanalčkov ter transporterjev niso ugotovili nobene značilne vezave. Pri študijah vezave *in vitro* z uporabo protiteles, usmerjenih proti amiloidu, ni bilo ugotovljenih nobenih interakcij, ki bi bile skladne z različnimi vezavnimi mesti.

Študije *in vitro* ob uporabi človeških jetrnih mikrosomov niso pokazale možnosti za zaviranje encimskega sistema s citokromom P450.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Pri načrtovanju dajanja radiofarmakov ženski v rodni dobi je pomembno ugotoviti, ali je ženska noseča. Pri vsaki ženski, ki ni dobila menstruacije, je treba domnevati, da je noseča, dokler se ne dokaže nasprotno. Če obstaja negotovost glede morebitne nosečnosti (če ženska ni dobila menstruacije, če je menstruacija zelo neredna itd.), je treba bolnici ponuditi alternativno tehniko (če je na voljo), ki ne vključuje uporabe ionizirajočega sevanja.

Nosečnost

Postopki z radionuklidi, opravljeni na nosečnicah, pomenijo odmere sevanja tudi za plod. Med nosečnostjo se zato izvajajo samo nujne preiskave, pri katerih verjetne koristi bistveno presegajo tveganje za mater in plod.

Na nosečnicah študije niso bile opravljene. Študij na živalih, s katerimi bi preučili učinke [¹⁸F]florbetabena na razmnoževanje, niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se [¹⁸F]florbetaben med dojenjem izloča v materino mleko. Pred dajanjem radiofarmaka doječi materi je treba razmisliti o možnosti preložitve dajanja radionuklida, dokler mati ne neha dojiti, in o izbiri najustrežnejšega radiofarmaka ob upoštevanju zadevnega izločanja v materino mleko. Če je uporaba nujna, je treba dojenje prekiniti za 24 ur, izločeno mleko pa zavreči.

V prvih 24 urah po injiciranju je treba omejiti bližnje stike z dojenčki.

Plodnost

Študije plodnosti niso bile opravljene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Neuraceq nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celotni varnostni profil zdravila Neuraceq temelji na podatkih, ki se nanašajo na 1.295 aplikacij zdravila Neuraceq 1.077 preiskovancem in na 12 preiskovancev, ki so prejeli pomožno snov.

Ponavljajoči se odmerki v letnih intervalih so pokazali, da ni bilo razlik med varnostnimi profili po prvem, drugem ali tretjem odmerku.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost ob upoštevanju sledečih dogovorov: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 3: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogosti	Občasni
Bolezni živčevja		Nevralgija Glavobol Pekoč občutek Tremor
Žilne bolezni		Hipotenzija Rdečica Hematom
Bolezni prebavil		Driska Navzea
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		Nenormalna jetrna funkcija
Bolezni kože in podkožja		Toksični kožni izpuščaj Izpuščaj Hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Bolečine v okončinah Neprijeten občutek v okončinah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Bolečina na mestu injiciranja Eritem na mestu injiciranja/aplikacije	Pireksija Utrujenost Občutek vročine Bolečina na mestu vboda v žilo Bolečina na mestu katetra Hematom na mestu injiciranja Draženje na mestu injiciranja Reakcija na mestu vboda Neprijeten občutek na mestu injiciranja Občutek toplote na mestu injiciranja
Preiskave		Zvišanje kreatinina v krvi

Izpostavljanje ionizirajočemu sevanju je povezano s pojavom raka in z možnostjo razvoja dednih okvar. Ker je pri aplikaciji maksimalne priporočene aktivnosti 300 MBq [^{18}F]florbetabena učinkoviti odmerek približno 5,8 mSv, je možnost za pojav teh neželenih učinkov majhna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi majhne količine [^{18}F]florbetabena v posameznem odmerku ni pričakovati, da bi imelo preveliko odmerjanje farmakološke učinke. V primeru uporabe prevelikega odmerka sevanja je treba odmerek, ki ga bolnik absorbira, čim bolj zmanjšati, tako da bolnik poveča izločanje radionuklida iz telesa s pogostim uriniranjem in odvajanjem blata. Koristno je, da ocenite učinkoviti odmerek, ki je bil uporabljen.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: radiodiagnostiki za ugotavljanje bolezni osrednjega živčevja, oznaka ATC: V09AX06.

Mehanizem delovanja

[^{18}F]florbetaben se veže na β -amiloidne nevritične lehe v možganih. *In vitro* [^{18}F]florbetaben izkazuje afiniteto do nanomolarne vezave na sintetična β -amiloidna vlakna in homogenat možganov z AB.

Poleg tega je bila vezava [^{18}F]florbetabena na β -amiloidne lehe v predelih možganov z AB *post mortem* prikazana z avtoradiografijo ob podpori imunohistokemije ali barvanja po Bielschowskem.

In vivo pri bolnikih ob koncu življenja so ocenjevali kvantitativne povezave med privzemom [^{18}F]florbetabena v kortikalni sivi možganovini in β -amiloidnimi oblogami pri obdukcijskih vzorcih. Vezava [^{18}F]florbetabena na druge amiloidne strukture ali druge možganske strukture ali receptorje *in vivo* še ni znana.

Farmakodinamični učinki

Ker je [^{18}F]florbetaben v zdravilu Neuraceq prisoten v nizki kemijski koncentraciji, nima zaznavne farmakodinamične aktivnosti.

Pri zaključenih kliničnih preskušanjih so privzem [^{18}F]florbetabena na 7 vnaprej opredeljenih kortikalnih možganskih območjih (frontalna, parietalna, lateralna in medialna temporalna, okcipitalna, kavdatna, zadnja cingularna skorja/precuneus, sprednja cingularna vijuga) in cerebelarni skorji merili količinsko s standardiziranimi vrednostmi privzema (standardized uptake values – SUV). Kortikalna razmerja SUV (SUVR, glede na cerebelarno skorjo) so višja pri bolnikih z AB kot pri zdravih prostovoljcih.

Klinična učinkovitost

Ključna študija, ki je vključevala 31 bolnikov ob koncu življenja, je bila namenjena ocenjevanju diagnostične učinkovitosti [^{18}F]florbetabena za zaznavanje gostote kortikalnih nevritičnih leh (ničelna ali nizka v primerjavi z zmerno ali visoko), določene po merilu CERAD. Rezultate PET-preiskave so primerjali z maksimalno gostoto nevritičnih leh, izmerjeno na predelih srednje frontalne vijuge, superiorne in srednje temporalne vijuge, inferiornega parietalnega režnja, hipokampusa in drugih možganskih predelih med obdukcijo bolnika. Kognitivnega stanja preiskovancev ni bilo mogoče zanesljivo izmeriti. Pri vseh 31 preiskovancih so trije specialisti opravili slepo odčitavanje PET-slik, pri čemer je bila občutljivost večine odčitavanj 100 % (95-odstotni IZ: 80,5–100 %), specifičnost pa 85,7 % (95-odstotni IZ: 67,4–100 %). V *post hoc* analizi sta bili občutljivost in specifičnost večine odčitavanj PET-slik pri preiskovancih v primerjavi s histopatologijo v večji populaciji (74 bolnikov) 97,9 % (95-odstotni IZ: 93,8–100 %) in 88,9 % (95-odstotni IZ: 77–100 %).

Občutljivost in specifičnost [^{18}F]florbetabena za ugotavljanje β -amiloidnega odlaganja so nadalje preiskovali v dodatni študiji, pri kateri je druga skupina petih elektronsko usposobljenih odčitovalcev interpretirala slike 54 preiskovancev, ki so jim v ključni študiji sledili do obdukcije. Merilo za histopatologijo se ni ujemalo z merilom CERAD. Ti rezultati so imeli manjše vrednosti kot rezultati, dobljeni v ključni študiji: razpon občutljivosti med 77,5 % in 90 % ter razpon specifičnosti

62,5–85,7 %. Ujemanje med ocenjevanji je bilo ob uporabi Fleissovih vrednosti kappa v razponu med 0,68 in 0,87. Ob primerjavi rezultatov odčitavanja PET-preiskave in histopatološke ocene, pridobljene za vse subjekte (enako kot pri uporabi za prvotno ključno študijo in njeno *post hoc* analizo), je bila večina vrednosti za odčitano občutljivost oziroma specifičnost 100 % (95-odstotni IZ: 89,4–100 %) oziroma 71,4 % (95-odstotni IZ: 52,1–90,8 %).

Pri longitudinalni študiji je 45 preiskovancev, ki so imeli klinično diagnozo blage kognitivne okvare, opravilo izhodiščno PET-preiskavo s [¹⁸F]florbetabenom, nato pa so jih 24 mesecev spremljali ter vrednotili zvezo med slikanjem s [¹⁸F]florbetabenom in spremembami statusa diagnoze. 29 (64,4 %) bolnikov z blago kognitivno okvaro je imelo pozitiven rezultat PET-preiskave s [¹⁸F]florbetabenom. 24 mesecev pozneje jih je 19 (42,2 %) prešlo v klinično AB. Od 29 preiskovancev z blago kognitivno okvaro, ki so imeli pozitiven rezultat PET-preiskave, jih je 24 mesecev pozneje 19 (65,5 %) prešlo v klinično AB, v primerjavi z 0 (0 %) od 16, ki so imeli negativen rezultat preiskave. Občutljivost preiskave s [¹⁸F]florbetabenom za dokaz stopnje prehoda zmerne iz kognitivne okvare v AB pri 19 preiskovancih, pri katerih je prišlo do prehoda, je bila 100 %, specifičnost pri 26 preiskovancih, pri katerih ni prišlo do prehoda, je bila 61,5 % (95-odstotni IZ: 42,8–80,2 %), pozitivno razmerje verjetij pa je bilo 2,60 (1,60–4,23). Zasnova te študije ne omogoča ocene tveganja za napredovanje blage kognitivne okvare v klinično AB.

Adjuvantna uporaba kvantitativnih informacij za interpretacijo slik

Zanesljivost uporabe kvantitativnih informacij kot dodatka vizualnemu pregledu je bila analizirana v retrospektivni klinični študiji, v kateri so ocenjevali (i) diagnostično učinkovitost (tj. občutljivost in specifičnost) kvantitativnega vrednotenja florbetabena s PET-preiskavo v primerjavi z histopatološko oceno pri odkrivanju beta-amiloidnih nevričnih leh v možganih bolnikov ob koncu življenja (n = 81) in mladih kognitivno normalnih zdravih kontrol (n = 10) ter (ii) skladnost med večino vizualnih odčitavanj, pri čemer je pet neodvisnih odčitovalcev izvedlo slepo odčitavanje in kvantitativno vrednotenje PET-slik florbetabena (n = 386). Za oceno obremenitve zaradi beta-amiloidnega odlaganja s standardiziranimi vrednostmi privzema (Hermes Brass različica 5.1.1, Neurocloud različica 1.4) ali centiloidi (MIMneuro različica 7.1.2) so uporabili tri pakete programske opreme z oznako CE, ki so kot referenčno območje uporabljali celotne male možgane. Pri vseh pregledih je bila kakovost kontrolirana, da bi zagotovili pravilno nastavitve položaja območij zanimanja; primeri, ki niso opravili kontrole kakovosti, so bili izključeni iz analize (v povprečju 2,6 % primerov, analiziranih s programsko opremo z oznako CE). Povprečna občutljivost in specifičnost v treh programskih paketih z oznako CE je bila $95,8 \pm 1,8$ % oziroma $98,1 \pm 1,4$ %. Pragi za amiloidno kvantizacijo so bili pridobljeni iz vzorcev s post-mortem potrditvijo statusa možganskega amiloida kot merila resnice (iz ključne kohorte klinične obdukcije) z uporabo analize krivulje sprejemnikove operativne značilnosti (ROC). V drugem naboru podatkov so bili pridobljeni pragi uporabljeni za kategorizacijo testne kohorte in primerjavo binarnega kvantitativnega vrednotenja in vizualnega odčitavanja. V naboru podatkov s preverjeno kakovostjo je bila povprečna skladnost med vizualnimi odčitavanji in programskimi paketi z oznako CE enaka $91,2 \pm 1,7$ % in $96,2 \pm 1,8$ % v podskupini, kjer je bila skupina odčitovalcev pri vizualnem vrednotenju usklajena, tj. vsi odčitovalci so slike vrednotili na enak način.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s [¹⁸F]florbetabenom za vse podskupine pediatrične populacije, saj se bolezen oziroma zdravstveno stanje, kateremu je to zdravilo namenjeno, pojavlja samo pri odrasli populaciji, zdravilo pa ne izkazuje pomembnih terapevtskih prednosti v primerjavi z obstoječimi zdravljenji za pediatrične bolnike (glejte poglavje 4.2 za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

10 minut po injiciranju z bolusno intravensko injekcijo doseže koncentracija radioaktivnih snovi vrednost 2–3 % injiciranega odmerka/l v arterijski plazmi.

[¹⁸F]florbetaben se v veliki meri veže na proteine v plazmi (>98,5 %).

Privzem v organe

Privzem radioaktivnih snovi v možganih poteka hitro, saj 10 minut po injiciranju doseže približno 6 % injiciranih radioaktivnih snovi.

Pri zdravih kontrolah se pokaže, da je zadrževanje [^{18}F]florbetabena v skorji razmeroma majhno. Največji privzem je v ponsu in drugih regijah bele možganovine. Pri preiskovancih z AB kortikalne in striatne regije kažejo značilno večji privzem v primerjavi s kontrolami. Pri preiskovancih z AB in pri kontrolah je zadrževanje v ponsu in drugih predelih bele možganovine veliko.

V nekaterih primerih so opazili privzem tudi v zunajmožganskih strukturah, na primer na obrazu, lasišču in kosteh. Razlog tega privzema ni znan, morda pa je posledica kopičenja [^{18}F]florbetabena, katerega od njegovih radioaktivnih presnovkov ali radioaktivnosti krvi. Včasih je mogoče opaziti rezidualno aktivnost v sagitalnem sinusu, verjetno zaradi prisotnosti označevalca v bazenu krvi.

Biofizikalne osnove zadrževanja [^{18}F]florbetabena v beli možganovini živih ljudi ni mogoče dokončno pojasniti. Obstaja hipoteza, da k zadrževanju v beli možganovini morda prispeva nespecifična vezava radiofarmaka na mielinsko ovojnico, ki vsebuje lipide.

Izločanje

[^{18}F]florbetaben se iz plazme bolnikov z AB izloča z biološko razpolovno dobo, ki v povprečju znaša približno 1 uro. Približno 4 ure po injiciranju ni več mogoče najti radioaktivnih snovi v krvi. Na podlagi preiskav *in vitro* se [^{18}F]florbetaben presnavlja predvsem s CYP2J2 in CYP4F2.

V 12 urah po injiciranju se z urinom izloči do 30 % injiciranih radioaktivnih snovi. Po tem obdobju nadaljnja kvantifikacija aktivnosti v urinu ni več mogoča.

Razpolovna doba

Fizikalna razpolovna doba za fluor (^{18}F) je 110 minut.

V 12 urah po injiciranju aktivni razpad doseže 98,93 %, v 24 urah po injiciranju pa 99,99 %.

Ledvična/jetrna okvara

Farmakokinetika pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro ni bila določena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih se odmerkih ter genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Na podganah in psih so preskušali morebitno toksičnost z 28-dnevnim ponavljajočim se intravenskim injiciranjem [^{18}F]florbetabena in določili, da je NOAEL vsaj 20-krat višji od najvišjega odmerka pri ljudeh.

Daljših študij in študij kancerogenosti niso izvedli, saj zdravilo ni namenjeno za redno ali neprekinjeno uporabo.

Študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

askorbinska kislina
brezvodni etanol
makrogol 400
natrijev askorbat (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Do 10 ur od konca sinteze.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Radiofarmaki se shranjujejo v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih materialih.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15 mL brezbarvna steklena viala (steklo tipa I), zaprta s klorobutilnim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Ena večodmerna viala vsebuje 1 do 10 mL raztopine, kar ustreza 300 do 3000 MBq ob datumu in času kalibracije (ToC).

Zarad razlik pri proizvodnem procesu obstaja možnost, da imajo nekatere viala prebodene gumijaste zamaške.

Velikost pakiranja: ena viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošna opozorila

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in dajati samo pooblaščen osebje v temu namenjenih kliničnih ustanovah. Za njihovo sprejemanje, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezne licence pristojnega organa.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki bo zadoščal zaščiti pred sevanjem in farmacevtskim zahtevam glede kakovosti. Treba je sprejeti ustrezne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev.

Če je integriteta viala ogrožena, je ne smete uporabiti.

Postopke dajanja je treba izvajati tako, da se čim bolj zmanjša tveganje za kontaminacijo zdravila in obsevanje osebja. Ustrezna zaščita je obvezna.

Dajanje radiofarmakov pomeni tveganje za druge osebe (vključno z nosečimi zdravstvenimi delavkami) zaradi izpostavljenosti zunanjemu sevanju ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja, itd. Zato je treba v skladu z nacionalnimi predpisi sprejeti varnostne ukrepe za zaščito pred sevanjem.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/906/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve: 20. februarja 2014

Datum podaljšanja dovoljenja za promet z zdravilom: 20. november 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. DOZIMETRIJA

V spodnji tabeli je prikazana dozimetrija, kot je izračunana z uporabo programske opreme OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment).

Ocenjeni odmerki sevanja, ki ga absorbirajo organi, so navedeni v Tabeli 4, podatki pa se nanašajo na zdrave prostovoljce kavkaške rase ($n = 17$). Dozimetrični izračuni so bili prilagojeni na model odraslih (s telesno maso 70 kg).

Tabela 4: Ocenjeni odmerki absorbiranega sevanja od intravenske injekcije z zdravilom Neuraceq pri preiskovancih kavkaške rase

Organ	Absorbiran odmerek na enoto dane aktivnosti [mGy/MBq]
Nadledvične žleze	0,0130
Možgani	0,0125
Dojke	0,0074
Žolčnik	0,137
Gastrointestinalni trakt	
Spodnje debelo črevo	0,0351
Tanko črevo	0,0314
Želodec	0,0116
Zgornje debelo črevo	0,0382
Srce	0,0139
Ledvice	0,0238
Jetra	0,0386
Pljuča	0,0148
Mišice	0,00948
Jajčniki	0,0156
Trebušna slinavka	0,0139
Rdeči kostni mozeg	0,0122
Osteogene celice	0,0148
Koža	0,00689
Vranica	0,0102
Testisi	0,00913
Timus	0,00892
Ščitnica	0,00842
Sečni mehur	0,0695
Maternica	0,0163
Ostali organi	0,0110
Učinkoviti odmerek (mSv/MBq)	0,0193

Učinkoviti odmerek po dajanju največjega priporočenega odmerka 360 MBq pri odraslem, ki tehta 70 kg, je približno 7,0 mSv. Če se hkrati kot del PET-postopka opravi CT-preiskava, se izpostavljenost ionizirajočemu sevanju poveča za količino, odvisno od nastavitvev, uporabljenih pri slikanju s CT. Pri uporabljeni aktivnosti 360 MBq tipični odmerek sevanja, ki ga prejme ciljni organ (možgani), znaša 4,5 mGy.

Pri prejeti aktivnosti 360 MBq tipični odmerki sevanja, ki jih prejmejo ključni organi, žolčnik, sečni mehur, stena zgornjega debelega črevesa, stena spodnjega debelega črevesa, tanko črevo in jetra, znašajo 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy oziroma 13,9 mGy.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Način priprave

Pred uporabo je treba pregledati embalažo in z merilnikom aktivnosti izmeriti aktivnost.

Odvzem je treba opraviti v aseptičnih pogojih. Vial ne smete odpreti, dokler ne razkužite zamaška, raztopino pa morate odvzeti prek zamaška z enoodmerno injekcijsko brizgo, opremljeno z ustrezno zaščito in sterilno iglo za enkratno uporabo, ali z uporabo odobrenega avtomatskega sistema apliciranja. Če je integriteta vial ogrožena, zdravila ne smete uporabiti.

[¹⁸F]florbetaben se ne sme razredčiti.

Odmerek se daje s počasno bolusno intravensko injekcijo (6 s/mL), ki ji sledi spiranje s približno 10 mL 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/mL) za injiciranje, s čimer se zagotovi injiciranje celotnega odmerka. Če prostornina injiciranja znaša od 0,5 do 1 mL, naj se uporabijo le injekcijske brizge ustrezne velikosti (1 mL), injekcijsko brizgo pa je treba sprati z raztopino natrijevega klorida.

Injiciranje [¹⁸F]florbetabena mora biti intravensko, da ne pride do obsevanja, ki je posledica lokalne ekstravazacije, ali do artefaktov pri slikanju.

Kontrola kakovosti

Raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabite lahko samo bistre raztopine, ki ne vsebujejo vidnih delcev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

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

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

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

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

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

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Nemčija

Curium Italy S.R.L.
via Pergolesi, 33
200900 Monza
Italija

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

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgija

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

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

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KOVINSKA ŠKATLA/VSEBNIK S SVINČENO ZAŠČITO****1. IME ZDRAVILA**

Neuraceq 300 MBq/mL raztopina za injiciranje
[¹⁸F]florbetaben

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 300 MBq [¹⁸F]florbetabena na dan in ob času kalibracije.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Askorbinska kislina, brezvodni etanol, makrogol 400, natrijev askorbat (za uravnavanje pH), voda za injekcije.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
Ena večodmerna viala
Ref.

Aktivnost: {XXX} MBq v {XX} mL

ToC: {DDMMLLLL} {XX}h{XX} {časovni pas}

Prostornina: {XX} mL

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

radioaktivni material

Curium PET France, Nancy, Francija

Curium PET France, Nîmes, Francija

Curium PET France, Pariz, Francija

Curium PET France, Rennes, Francija

Curium PET France, Pessac, Francija

Alliance Medical RP Berlin GmbH, Nemčija

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

Alliance Medical RP GmbH, Nemčija

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Avstrija

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgija

Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB, Barcelona, Španija

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

Curium Pharma Ireland Limited, Dublin, Irska

Biokosmos S.A., Halkidiki, Grčija

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

Radboud Translational Medicine B.V., Nijmegen, Nizozemska

Karolinska University Hospital, Stockholm, Švedska

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP {DD/MM/LLLL} {XX}h{XX} {časovni pas}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred ionizirajočim sevanjem (svinčena zaščita).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/906/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

<Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.>

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Navedba smiselno ni potrebna.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

< Navedba smiselno ni potrebna.>

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Neuraceq 300 MBq/mL raztopina za injiciranje
[¹⁸F]florbetaben
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: ToC + 6 h (glejte zunanjo ovojnino)

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Aktivnost: ≤ 3000 MBq ob ToC (glejte zunanjo ovojnino)

6. DRUGI PODATKI



radioaktivni material

Curium PET France, Nancy, Francija

Curium PET France, Nîmes, Francija

Curium PET France, Pariz, Francija

Curium PET France, Rennes, Francija

Curium PET France, Pessac, Francija

Alliance Medical RP Berlin GmbH, Nemčija

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

Allaince Medical RP GmbH, Nemčija

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Avstrija

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgija

Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB, Barcelona, Španija

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

Curium Pharma Ireland Limited, Dublin, Irska

Biokosmos S.A., Halkidiki, Grčija

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

Radboud Translational Medicine B.V., Nijmegen, Nizozemska

Karolinska University Hospital, Stockholm, Švedska

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Neuraceq 300 MBq/mL raztopina za injiciranje [¹⁸F]florbetaben

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Neuraceq in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Neuraceq
3. Kako uporabljati zdravilo Neuraceq
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Neuraceq
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Neuraceq in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo je radiofarmak in je namenjeno samo za diagnostično uporabo.

Zdravilo Neuraceq vsebuje učinkovino [¹⁸F]florbetaben.

Zdravilo Neuraceq se daje bolnikom, ki imajo težave s spominom, da zdravniki lahko opravijo možgansko preiskavo, imenovano PET-preiskava. PET-preiskava z zdravilom Neuraceq, skupaj z drugimi testi delovanja možganov, lahko vašemu zdravniku pomaga ugotoviti, ali imate v možganih β-amiloidne lehe. Zdravilo je namenjeno samo za odrasle.

O rezultatih testa se pogovorite z zdravnikom, ki je preiskavo naročil.

Uporaba zdravila Neuraceq vključuje izpostavljenost majhnim količinam radioaktivnosti. Vaš osebni zdravnik in zdravnik nuklearne medicine sta pretehtala, da koristi tega postopka z radiofarmakom odtehtajo tveganja zaradi izpostavitve sevanju.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Neuraceq

Ne uporabljajte zdravila Neuraceq:

- če ste alergični na [¹⁸F]florbetaben ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Neuraceq se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, če:

- imate težave z ledvicami;
- imate težave z jetri;
- ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči;
- dojite.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Neuraceq ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Neuraceq

Obvestite zdravnika nuklearne medicine, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, saj lahko vpliva na interpretacijo posnetkov, narejenih s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, preden prejmete to zdravilo.

Preden boste dobili zdravilo Neuraceq, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, če obstaja možnost, da ste noseči, če zamujate z menstruacijo ali če dojite. Če ste v dvomih, je pomembno, da se posvetujete z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.

Nosečnost

Zdravnik nuklearne medicine vam bo to zdravilo med nosečnostjo dal samo, če pričakovane koristi odtehtajo tveganja.

Dojenje

Dojenje morate po injiciranju prekiniti za 24 ur. V tem času je treba mleko iztisniti in ga zavreči. Za ponovno uvajanje dojena se morate dogovoriti z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Neuraceq nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo Neuraceq vsebuje etanol in natrijev askorbat

- To zdravilo vsebuje do 1200 mg alkohola (etanola) v enem odmerku, kar ustreza 17 mg/kg. Količina v odmerku zdravila ustreza 30 ml piva oziroma 12,5 ml vina.

Količina alkohola v tem zdravilu verjetno ne bo vplivala na odrasle in mladostnike, tudi pri otrocih njegovi učinki verjetno ne bodo opazni. Lahko pa nekoliko vpliva na mlajše otroke, na primer povzroči občutek zaspanosti.

Alkohol v tem zdravilu lahko spremeni učinek drugih zdravil. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete druga zdravila.

Če ste noseči ali dojite, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste zasvojeni z alkoholom, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- To zdravilo vsebuje do 33 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na odmerka. To je enako 1,6% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Neuraceq

Obstajajo strogi zakoni o uporabi, ravnanju in odstranjevanju radiofarmakov. Zdravilo Neuraceq se uporablja samo v posebno nadzorovanih prostorih. Z zdravilom bodo ravnali in vam ga dajali le strokovnjaki, usposobljeni za njegovo varno uporabo. Ti bodo zlasti pozorni na varno uporabo zdravila in vas bodo sproti obveščali o svojem ravnanju.

Odmerek

Zdravnik nuklearne medicine, ki nadzira postopek, bo določil količino zdravila Neuraceq, ki bo uporabljena v vašem primeru. To bo najmanjša potrebna količina, s katero bodo pridobili potrebne informacije.

Količina, ki se običajno priporoča za odraslega, je 300 MBq (megabecquerel, enota za izražanje radioaktivnosti).

Dajanje zdravila Neuraceq in izvedba postopka

Zdravilo Neuraceq se daje z injekcijo v veno (intravenska injekcija), ki ji sledi spiranje z raztopino natrijevega klorida, s čimer se zagotovi injiciranje celotnega odmerka.

Za izvedbo preiskave, ki jo potrebuje zdravnik, je dovolj ena injekcija.

Trajanje postopka

Preiskava možganov se ponavadi začne 90 minut po injiciranju zdravila Neuraceq.

Zdravnik nuklearne medicine vam bo povedal, kako dolgo ponavadi traja postopek.

Po prejemu zdravila Neuraceq morate:

24 ur po injekciji se izogibajte bližnjim stikom z majhnimi otroki in nosečnicami.

Zdravnik nuklearne medicine vam bo povedal, če morate biti po prejemu tega zdravila na kaj še posebej pozorni. Če imate kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Neuraceq, kot bi smeli

Ker boste prejeli samo en odmerek zdravila Neuraceq pod strogim nadzorom zdravnika nuklearne medicine, ki nadzira postopek, ni verjetno, da bi dobili prevelik odmerek.

Če se to vseeno zgodi, bo zdravnik uvedel primerno zdravljenje. Zdravnik nuklearne medicine, odgovoren za postopek, lahko še zlasti poskrbi za povečano odvajanje urina in blata, da pospešite izločanje radioaktivnih snovi iz telesa.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki nadzira postopek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med možne neželene učinke so vključeni:

pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja: bolečina na mestu injiciranja, pordelost kože na mestu injiciranja (eritem na mestu injiciranja/aplikacije);

občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- pekoč občutek, glavobol, nevralgija (intenzivna bolečina vzdolž živca s tipičnim vzorcem pojavljanja), tremor (nehotno tresenje);
- žile: rdečica (nenadna pordelost obraza in/ali vratu), hematoma (modrica, črna in modra lisa), hipotenzija (nizek krvni tlak);
- želodec: driska, navzea (občutek slabosti);
- jetra: nenormalna jetrna funkcija;
- koža: hiperhidroza (prekomerno potenje), izpuščaj, toksični kožni izpuščaj (akutna kožna

- obolenja z eritemom kot pri ošpicah, možni so tudi mehurji in razjede);
- mišice in kosti: neprijeten občutek v okončinah, bolečine v okončinah;
- stanja na mestu injiciranja: draženje na mestu injiciranja, bolečina in neprijeten občutek okrog mesta injiciranja, hematoma na mestu injiciranja (modrica, črna in modra lisa na mestu injiciranja), občutek toplote na mestu injiciranja, utrujenost, občutek vročine, pireksija (povišana telesna temperatura, vročina);
- nenormalni krvni testi: zvišane ravni kreatinina v krvi (zmanjšana ledvična funkcija).

S tem radiofarmakom prejmete majhne količine ionizirajočega sevanja, povezanega z najmanjšim tveganjem za razvoj raka in dednih nenormalnosti.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Neuraceq

Tega zdravila vam ne bo treba shranjevati. Za shranjevanje tega zdravila v ustreznih prostorih je odgovoren specialist. Radiofarmaki se shranjujejo v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih materialih.

Naslednje informacije so namenjene samo specialistu:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, nalepki na škatli, nalepki na viali poleg oznake EXP.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Neuraceq

- Zdravilna učinkovina je [^{18}F]florbetaben. En mL raztopine za injiciranje vsebuje 300 MBq [^{18}F]florbetabena na dan in ob času kalibracije. Delovanje na vialo je v območju od 300 MBq do 3000 MBq na datum in uro kalibracije.
- Druge sestavine zdravila so askorbinska kislina, brezvodni etanol, makrogol 400, natrijev askorbat in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Neuraceq vsebuje etanol in natrijev askorbat").

Izgled zdravila Neuraceq in vsebina pakiranja

Zdravilo Neuraceq je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje. Na voljo je v brezbarvnih steklenih vialah po 15 mL, zaprtih z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Ena večodmerna viala vsebuje 1 do 10 mL raztopine, kar ustreza 300 do 3000 MBq [^{18}F]florbetabena ob datumu in času kalibracije.

Velikost pakiranja je 1 viala.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Life Molecular Imaging GmbH

Tegeler Strasse 6-7

Wedding

Berlin

13353

Nemčija

E-pošta: gra@life-mi.com

Izdelovalec

Curium PET France

CHU Brabois

4 rue du Morvan

54500 Vandoeuvre les Nancy

Francija

Curium PET France

Parc scientifique Georges Besse

180 allée Von Neumann

30000 Nîmes

Francija

Curium PET France

14 rue de la Grange aux Belles

75010 Pariz

Francija

Curium PET France

avenue de la Bataille Flandres Dunkerque, CS 44229

35000 Rennes

Francija

Curium PET France

CHU Xavier Arnozan

avenue du Haut-Lévêque

33604 Pessac

Francija

Alliance Medical RP Berlin GmbH

Max-Planck-Strasse 4

Aldershof

Berlin

12489

Nemčija

Alliance Medical RP sp. z o.o.

ul. Szeligowska 3

05-850 Szeligi

Poljska

Alliance Medical RP GmbH

Spessartstr. 9

53119 Bonn

Nemčija

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

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

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgija

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

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

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {mesec LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila.
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila Neuraceq je na voljo v celoti na spletni strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom: <https://neuraceq.com>, in sicer z namenom, da zdravstvenemu osebju nudi dodatne znanstvene in praktične informacije o dajanju in uporabi tega radiofarmaka.