

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Neuraceq 300 MBq/mL solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of solution for injection contains 300 MBq of florbetaben (^{18}F) at the date and time of calibration.

The activity per vial ranges from 300 MBq to 3000 MBq at the date and time of calibration.

Fluorine (^{18}F) decays to stable oxygen (^{18}O) with a half-life of approximately 110 minutes by emitting a positron radiation of 634 keV, followed by photonic annihilation radiation of 511 keV.

Excipient(s) with known effect

This medicinal product contains up to 1.2 g of ethanol and up to 33 mg of sodium per dose (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

This medicinal product is for diagnostic use only.

Neuraceq is a radiopharmaceutical indicated for Positron Emission Tomography (PET) imaging of β -amyloid neuritic plaque density in the brains of adult patients with cognitive impairment who are being evaluated for Alzheimer's disease (AD) and other causes of cognitive impairment. Neuraceq should be used in conjunction with a clinical evaluation.

A negative scan indicates sparse or no plaques, which is not consistent with a diagnosis of AD. For the limitations in the interpretation of a positive scan see sections 4.4 and 5.1.

4.2 Posology and method of administration

A PET scan with florbetaben (^{18}F) should be requested by clinicians experienced in the clinical management of neurodegenerative disorders.

Neuraceq images should only be interpreted by readers trained in the interpretation of PET images with florbetaben (^{18}F). A recent co-registered computed tomography (CT) scan or magnetic resonance (MR) imaging of the patient to get a fused PET-CT or PET-MR image is recommended in cases of uncertainty about the location of grey matter and of the grey/white matter border in the PET scan (see section 4.4).

Posology

The recommended activity for an adult is 300 MBq florbetaben (^{18}F). The maximum dose should not exceed 360 MBq and not fall below 240 MBq at time of administration. The volume of Neuraceq to be injected can be from 0.5 to 10 mL in order to provide the target activity of 300 MBq at the time of intravenous administration.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is recommended based on age.

Renal and hepatic impairment

Careful consideration of the activity to be administered is required since an increased radiation exposure is possible in these patients (see section 4.4).

Extensive dose-range and adjustment studies with the medicinal product in normal and special populations have not been performed. The pharmacokinetics of florbetaben (^{18}F) in patients with renal or hepatic impairment has not been characterised.

Paediatric population

There is no relevant use of Neuraceq in the paediatric population.

Method of administration

Neuraceq is for intravenous use and for multidose use.

The activity of florbetaben (^{18}F) has to be measured with an activimeter (dose calibrator) immediately prior to injection.

Neuraceq should not be diluted.

The dose is administered by intravenous slow bolus injection (6 sec/mL) followed by a flush of approximately 10 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to ensure full delivery of the dose. If the injection volume ranges between 0.5 and 1 mL, only syringes of an appropriate size (1 mL) should be used and the syringe needs to be flushed out with sodium chloride solution (see section 12).

The injection of florbetaben (^{18}F) must be intravenous in order to avoid irradiation as a result of local extravasation, as well as imaging artefacts.

Image acquisition

A 20-minute PET image should be acquired starting at approximately 90 minutes after intravenous injection of florbetaben (^{18}F).

Patients should be supine with the head positioned to centre the brain, including the cerebellum, in the PET scanner field of view. Reducing head movement with tape or other flexible head restraints may be employed. Reconstruction should include attenuation correction with resulting transaxial pixel sizes between 2.0 and 3.0 mm.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Individual benefit/risk justification

For each patient, the radiation exposure must be justified by the likely benefit. The activity administered should, in every case, be as low as reasonably achievable to obtain the required diagnostic information.

Renal impairment and hepatic impairment

Careful consideration of the benefit risk ratio in these patients is required since an increased radiation exposure is possible. Florbetaben (^{18}F) is excreted primarily through the hepatobiliary system and patients with hepatic impairment have the potential of increased radiation exposure (see section 4.2).

Paediatric population

For information on the use in the paediatric population, see sections 4.2 or 5.1.

Interpretation of Neuraceq images

Neuraceq images should only be interpreted by readers trained in the interpretation of PET images with florbetaben (^{18}F). A negative scan indicates sparse or no density of cortical β -amyloid plaques. A positive scan indicates moderate to frequent density. Image interpretation errors in the estimation of brain β -amyloid neuritic plaque density, including false negatives and false positives, have been observed.

PET images are read in a transaxial orientation using a grey scale. The reader should compare the cortical grey matter signal intensity to the maximum white matter signal intensity. The images should be viewed in a systematic manner (Figure 1) starting at the level of cerebellum and scrolling up through the lateral temporal and frontal lobes, then to the area of the posterior cingulate cortex and precuneus, and finally to the parietal lobe.

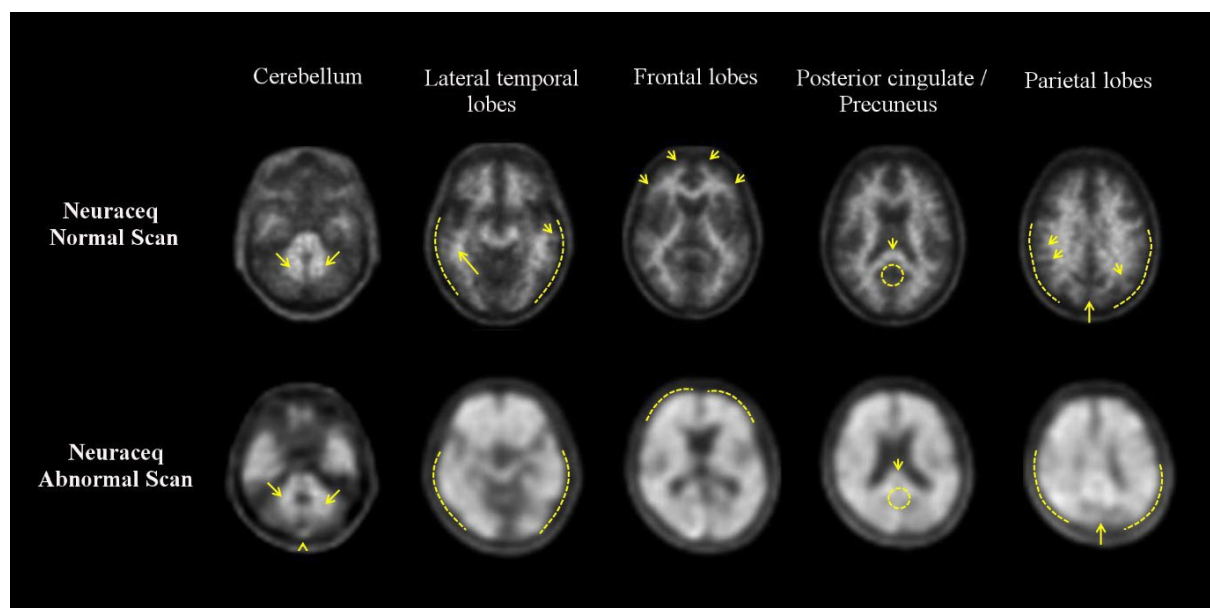
Interpretation of the images is made visually comparing the activity in cortical grey matter with activity in adjacent cortical white matter. Each of these brain regions, the lateral temporal, frontal, posterior cingulate, precuneus, and parietal lobes should be systematically visually assessed and scored according to the regional cortical tracer uptake (RCTU) score (Table 1).

Table 1: Definitions of regional cortical tracer uptake (RCTU)

RCTU score	Condition for assessment
1 (No tracer uptake)	Tracer uptake (i.e., signal intensity) in grey matter in the region is lower than in white matter.
2 (Moderate tracer uptake)	Smaller area(s) of tracer uptake equal to or higher than that present in white matter: extending beyond the white matter rim to the outer cortical margin involving the majority of the slices within the respective region.
3 (Pronounced tracer uptake)	A large confluent area of tracer uptake equal to or higher than that present in white matter extending beyond the white matter rim to the outer cortical margin and involving the entire region including the majority of slices within the respective region.

Note: For a score of tracer uptake in the cortex, the finding should have been present in the majority of the slices within the region in question.

Figure 1: Neuraceq PET cases showing examples of negative florbetaben (^{18}F) PET scan (top row) and positive scan (bottom row).



The overall decision of the visual PET scan assessment is subject-based and based on a binary outcome as ‘positive’ or ‘negative’. A subject is classified as “positive” or “negative” based on the brain amyloid plaque load (BAPL) score (Table 2) which is derived from RCTU scores in the four brain regions (Table 1).

Table 2: Definitions of brain amyloid plaque load (BAPL)

Assessment	BAPL score		Rule for assessment
Negative scan	1	Scan without beta-amyloid deposition	RCTU score 1 in each of the 4 brain regions (lateral temporal lobes, frontal lobes, posterior cingulate/precuneus, parietal lobes)
	2	Scan with moderate beta-amyloid deposition	RCTU score 2 in any or all of the 4 brain regions and no score 3 in these 4 brain regions
Positive scan	3	Scan with pronounced beta-amyloid deposition	RCTU score 3 at least in one of 4 brain regions

Use of quantitative information as an adjunct to visual assessment

Quantitative information generated by CE-marked image quantitation software for the quantification of amyloid-beta PET scans can be used as an adjunct to visual interpretation (see section 5.1). Users of the CE-marked software should be trained by the manufacturer and perform quantification according to the manufacturer’s instructions, including quality checks of the quantitative process. Readers should visually interpret the scan and then compare the quantitation result with typical ranges for negative and positive scans. If the quantitation values are inconsistent with the visual assessment, the reader should review the following aspects:

1. When applicable, region of interest (ROI) placement on the grey matter regions of the brain without including significant areas of the white matter or CSF should be examined. The potential impact of atrophy and ventricular enlargement on quantitation should be considered.

2. The placement of the reference region ROI(s), when applicable, should be examined to confirm the fit of the region. The potential impact of possible structural abnormalities on quantitation should be considered.
3. The basis for making a visual positive or negative determination should be reviewed:
 - a. In case of an amyloid positive initial visual read and negative quantitation, the reader should consider whether the positive visual interpretation might be based on tracer retention in regions not assessed by the quantitative software. A focal uptake may also return a negative quantitation when the software assesses a large region. Severe atrophy may also lead to a reduction of signal and negative quantitative results.
 - b. In the case of an amyloid negative initial visual read and an amyloid positive quantitation, the accurate positioning of the ROIs in reference regions and the cortex should be checked to determine whether white matter is sampled which may increase quantitation values.
4. A final interpretation of the PET image should be based on the visual read having conducted the review summarized in steps 1 to 3.

Limitations of use

A positive scan does not independently establish a diagnosis of AD or other cognitive disorder since neuritic plaque deposition in grey matter may be present in asymptomatic elderly and some neurodegenerative dementias (AD, Lewy body dementia, Parkinson's disease dementia).

For the limitations of use in patients with mild cognitive impairment (MCI), see section 5.1.

The efficacy of florbetaben (^{18}F) for predicting development of AD or monitoring response to therapy has not been established (see section 5.1).

Some scans may be difficult to interpret due to image noise, atrophy with a thinned cortical ribbon, or image blurs, which could lead to interpretation errors. For cases in which there is uncertainty about the location of grey matter and of the grey/white matter border on the PET scan, and a co-registered recent CT or MR image is available, the interpreter should examine the fused PET-CT or PET-MR image to clarify the relationship of the PET radioactivity and the grey matter anatomy.

Increased uptake has been identified in extracerebral structures such as face, scalp and bone in some cases. Residual activity in the midsagittal sinus can be sometimes observed (see section 5.2).

After the procedure

Close contact with infants and pregnant women should be restricted during the initial 24 hours following the injection.

Specific warnings

This medicinal product contains up to 33 mg sodium per dose, equivalent to 1.6% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

A dose of 360 MBq of this medicine administered to an adult weighing 70 kg would result in exposure to up to 17 mg/kg of ethanol which may cause a rise in blood alcohol concentration (BAC) of about 2.9 mg/100 ml.

For comparison, for an adult drinking a glass of wine or 500 ml of beer, the BAC is likely to be about 50 mg/100 ml.

Co-administration with medicines containing e.g. propylene glycol or ethanol may lead to accumulation of ethanol and induce adverse effects, in particular in young children with low or immature metabolic capacity.

For precautions with respect to environmental hazard, see section 6.6.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No *in vivo* interaction studies have been performed.

In radioligand binding assays using a broad panel of animal and human receptors, ion channels and transporters no significant binding was found.

In vitro studies using human liver microsomes did not indicate any potential to inhibit the cytochrome P450 enzyme system.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

When an administration of radiopharmaceuticals to a woman of childbearing potential is intended, it is important to determine whether or not she is pregnant. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise. If in doubt about her potential pregnancy (if the woman has missed a period, if the period is very irregular, etc.), alternative techniques not using ionising radiation (if there are any) should be offered to the patient.

Pregnancy

Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation dose to the foetus. Only essential investigations should therefore be carried out during pregnancy, when the likely benefit far exceeds the risk incurred by the mother and foetus.

No studies have been conducted in pregnant women. No animal studies have been conducted to investigate the reproductive effects in florbetaben (^{18}F) (see section 5.3).

Breast-feeding

It is unknown whether florbetaben (^{18}F) is excreted in human milk. Before administering radiopharmaceuticals to a mother who is breast-feeding consideration should be given to the possibility of delaying the administration of radionuclide until the mother has ceased breast-feeding, and to what is the most appropriate choice of radiopharmaceuticals, bearing in mind the secretion of activity in breast milk. If the administration is considered necessary, breast-feeding should be interrupted for 24 hours and the expressed feeds discarded.

Close contact with infants should be restricted during the initial 24 hours following injection.

Fertility

No fertility studies have been performed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Neuraceq has no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The overall safety profile of Neuraceq is based on data from 1,295 administrations of Neuraceq to 1,077 subjects and 12 subjects who received vehicle. Repeat dosing in yearly intervals showed that there was no difference in safety profile after first, second or third dosing.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are ranked under heading of frequency using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 3: List of adverse reactions

System Organ Class	Common	Uncommon
Nervous system disorders		Neuralgia Headache Burning sensation Tremor
Vascular disorders		Hypotension Flushing Haematoma
Gastrointestinal disorders		Diarrhoea Nausea
Hepatobiliary disorders		Hepatic function abnormal
Skin and subcutaneous tissue disorders		Toxic skin eruption Rash Hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Pain in extremity Limb discomfort
General disorders and administration site conditions	Injection site pain Injection/application site erythema	Pyrexia Fatigue Feeling hot Vessel puncture site pain Catheter site pain Injection site haematoma Injection site irritation Puncture site reaction Injection site discomfort Injection site warmth
Investigations		Blood creatinine increased

Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects. As the effective dose is about 5.8 mSv when the maximum recommended activity of 300 MBq of florbetaben (^{18}F) is administered, these adverse reactions are expected to occur with a low probability.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Due to the small quantity of florbetaben (^{18}F) in each dose, overdose is not expected to result in pharmacological effects. In the event of administration of a radiation overdose, the absorbed dose to the patient should be reduced where possible by increasing the elimination of the radionuclide from the body by frequent micturition and defecation. It might be helpful to estimate the effective dose that was applied.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: diagnostic radiopharmaceuticals, central nervous system;
ATC code: V09AX06

Mechanism of action

Florbetaben (^{18}F) binds to β -amyloid neuritic plaques in the brain. *In vitro*, florbetaben (^{18}F) shows nanomolar binding affinity to synthetic β -amyloid fibrils and to AD brain homogenate. In addition, binding of florbetaben (^{18}F) to β -amyloid plaques in post-mortem AD brain sections was demonstrated by autoradiography and supported by immunohistochemistry or Bielschowsky stain.

In vivo, quantitative correlation was not assessed in end-of-life patients between florbetaben (^{18}F) uptake in cortical grey matter and the beta-amyloid deposition in autopsied samples. The *in vivo* binding of florbetaben (^{18}F) to other amyloid structures or other brain structures or receptors remains unknown.

Pharmacodynamic effects

At the low chemical concentrations present in Neuraceq, florbetaben (^{18}F) does not have any detectable pharmacodynamic activity.

In completed clinical trials, uptake of florbetaben (^{18}F) in 7 predefined cortical areas of the brain (frontal, parietal, lateral and medial temporal, occipital, caudate, posterior cingulate/precuneus cortex, and anterior cingulate gyrus) and cerebellar cortex was measured quantitatively using standardised uptake values (SUV). Cortical SUV ratios (SUVRs, relative to cerebellar cortex) are higher in AD patients compared with those of healthy volunteer subjects.

Clinical efficacy

A pivotal study in 31 end-of-life patients was aimed at establishing the diagnostic performance of florbetaben (^{18}F) to detect the cortical neuritic plaque density (no or sparse vs. moderate or frequent) as established by the CERAD criteria. The PET results were compared with the maximal neuritic plaque density measured on sections of middle frontal gyrus, superior and middle temporal gyri, inferior parietal lobe, hippocampus and other brain regions at the patient's autopsy. The cognitive status of the subjects could not be determined reliably. In all 31 subjects, a blinded visual subject-level PET reading by 3 blinded readers resulted in a majority read sensitivity of 100% (95% CI: 80.5-100%) and specificity 85.7% (95% CI: 67.4 - 100%). In a post-hoc analysis sensitivity and specificity of the majority read of the visual subject-level PET reading vs histopathology in a larger population (74 patients) was 97.9% (95% CI: 93.8 - 100%) and 88.9% (95% CI: 77-100%).

Sensitivity and specificity to estimate beta-amyloid deposition of florbetaben (^{18}F) was further investigated in one additional study, in which a different set of 5 electronically-trained blinded readers interpreted images from 54 subjects followed to autopsy in the pivotal study. The histopathology criteria did not match the CERAD criteria. The results were lower than the results obtained in the pivotal trial: a sensitivity range between 77.5% to 90% and specificity range between 62.5-85.7%. Inter-rater agreement using Fleiss' kappa values ranged from 0.68 to 0.87. Comparing the results of PET scan reading with the histopathology assessment collected for all subjects (same as used for the original pivotal study and its post-hoc analysis), the majority read sensitivity and specificity were 100% (95%CI: 89.4-100%) and 71.4% (95%CI: 52.1-90.8%), respectively.

In a longitudinal study, 45 subjects clinically diagnosed with mild cognitive impairment (MCI), underwent baseline florbetaben (^{18}F) PET scans, and were followed for 24 months to evaluate the relationship between florbetaben (^{18}F) imaging and changes in diagnostic status. 29 (64.4%) of MCI patients were positive by florbetaben (^{18}F) PET scan. At the 24-month follow-up, 19 (42.2%) converted to clinical AD. Of the 29 MCI subjects who had a positive PET scan, 19 (65.5%) were classified clinically as converted to clinical AD after 24 months compared to 0 (0%) of 16 who had a negative scan. Sensitivity of florbetaben (^{18}F) scan to show the MCI conversion rate to AD in 19 converters was 100%, specificity in 26 non-converters was 61.5% (95% CI: 42.8-80.2%) and

positive likelihood ratio was 2.60 (1.60-4.23). The design of this study does not allow estimating the risk of MCI progression to clinical AD.

Adjunctive use of quantitative information for image interpretation

The reliability of using quantitative information as an adjunct to visual inspection was analysed in a retrospective clinical study, which assessed (i) the diagnostic performance (i.e., sensitivity and specificity) of the quantitative assessment of florbetaben PET scans against the histopathological confirmation in the detection of beta-amyloid neuritic plaques in the brain of end-of-life patients (n=81) and young cognitively normal healthy controls (n=10) and (ii) the concordance between visual majority read of five independent blinded readers and quantitative assessment of florbetaben PET scans (n=386). Three CE-marked software packages using the whole cerebellum as reference region were used to estimate amyloid-beta load with standardized uptake value ratios (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) or centiloids (MIMneuro v.7.1.2). All scans were quality controlled to ensure correct positioning of regions of interest; cases that did not pass quality control were excluded from the analysis (on average 2.6% of the cases analysed with CE-marked software). The mean sensitivity and specificity in three CE-marked amyloid quantitation software packages was 95.8±1.8% and 98.1±1.4%, respectively. The thresholds for amyloid quantitation were derived from samples with post-mortem confirmation of brain amyloid status as the standard of truth (from pivotal clinical autopsy cohort) using receiver operating characteristics (ROC) curve analysis. In a second dataset, the derived thresholds were used to categorise a test cohort and to compare the binary quantitative assessment and visual read. In a quality checked dataset, the average concordance between visual read and the CE-marked software packages was 91.2±1.7% and 96.2±1.8% in a subset where a group of readers had consensus in the visual assessment, i.e., all readers assessed the scans in the same way.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with florbetaben (¹⁸F) in all subsets of the paediatric population as the disease or condition for which the specific medicinal product is intended only occurs in adult population, and the specific medicinal product does not represent a significant therapeutic benefit over existing treatments for paediatric patients (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution

After intravenous bolus injection a radioactivity concentration of 2-3% injected dose/L is achieved in arterial plasma 10 minutes after injection.

Florbetaben (¹⁸F) is highly bound to plasma proteins (>98.5%).

Organ uptake

Uptake of radioactivity in the brain is rapid, reaching about 6% of injected radioactivity at 10 minutes post injection.

Healthy controls show relatively low levels of florbetaben (¹⁸F) retention in cortex. The highest level of uptake is in pons and other white matter regions. In AD subjects, cortical regions and striatal regions show significantly greater uptake compared to controls. In AD subjects, as in controls, there is high retention in pons and other white matter areas.

Uptake has also been identified in some cases in extracerebral structures such as face, scalp and bone. The reason for this accumulation is unknown, but maybe due to accumulation of florbetaben (¹⁸F) or to any of its radioactive metabolites, or to blood radioactivity. Residual activity in the midsagittal sinus can be sometimes observed likely due to the presence of tracer in the blood pool.

The biophysical basis of the white matter retention of florbetaben (¹⁸F) in the living human brain cannot be definitively explained. It is hypothesised that unspecific binding of the radiopharmaceutical to the lipid-containing myelin sheath may contribute to white matter retention.

Elimination

Florbetaben (^{18}F) is eliminated from plasma of AD patients with a mean biological half-life of about 1 hour. No radioactivity could be measured in blood at about 4 hours post injection. Based on *in vitro* investigations florbetaben (^{18}F) is metabolised predominantly by CYP2J2 and CYP4F2.

At 12 hours post-injection, up to approximately 30% of the injected radioactivity is excreted with urine. Time points beyond that time frame did not allow for further quantitation of activity in urine.

Half-life

Fluorine (^{18}F) has a physical half-life of 110 minutes.

At 12 hours post injection 98.93% of the activity is decayed, at 24 hours post injection 99.99 % of the activity is decayed.

Renal/hepatic impairment

The pharmacokinetics in patients with renal or hepatic impairment has not been characterised.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single and repeated dose toxicity and genotoxicity. The potential toxicity of 28 days of repeated intravenous injections of florbetaben (^{18}F) was tested in rats and dogs, and the NOAEL was found to be at least 20 times the maximum human dose.

Chronic studies and carcinogenicity studies have not been carried out, since the medicinal product is not intended for regular or continuous administration.

Studies on reproduction toxicity have not been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Ascorbic acid
Ethanol anhydrous
Macrogol 400
Sodium ascorbate (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Up to 10 hours from the end of the synthesis.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

Storage of radiopharmaceuticals should be in accordance with national regulation on radioactive materials.

6.5 Nature and contents of container

Colourless 15 mL Type I glass vial, sealed with a chlorobutyl stopper and aluminium seal.

Each multidose vial contains 1 to 10 mL of solution, corresponding to 300 to 3000 MBq at the date and time of calibration (ToC).

As a result of differences in the manufacturing process, it is possible that some vials are distributed with punctured rubber stoppers.

Pack size: one vial

6.6 Special precautions for disposal and other handling

General warning

Radiopharmaceuticals should be received, used and administered only by authorised persons in designated clinical settings. Their receipt, storage, use, transfer and disposal are subject to the regulations and/or appropriate licences of the competent official organisation.

Radiopharmaceuticals should be prepared in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. Appropriate aseptic precautions should be taken.

If the integrity of the vial is compromised it should not be used.

Administration procedures should be carried out in a way to minimise risk of contamination of the medicinal product and irradiation of the operators. Adequate shielding is mandatory.

The administration of radiopharmaceuticals creates risks for other persons (including pregnant healthcare professionals) from external radiation or contamination from spill of urine, vomiting, etc. Radiation protection precautions in accordance with national regulations must therefore be taken.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/906/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20. February 2014

Date of latest renewal: 20. November 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

27/11/2023

11. DOSIMETRY

The table below shows the dosimetry as calculated using the OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment) software.

The estimated absorbed radiation doses to organs are listed in Table 4, providing data from Caucasian healthy volunteers (n=17). Dosimetry calculations were adapted to the adult model (with a body weight of 70 kg).

Table 4: Estimated radiation absorbed doses from intravenous injection of Neuraceq to Caucasian subjects

Organ	Dose absorbed per activity administered [mGy/MBq]
Adrenal	0.0130
Brain	0.0125
Breasts	0.0074
Gallbladder	0.137
Gastrointestinal tract	
Lower large intestine	0.0351
Small intestine	0.0314
Stomach	0.0116
Upper large intestine	0.0382
Heart	0.0139
Kidneys	0.0238
Liver	0.0386
Lungs	0.0148
Muscles	0.00948
Ovaries	0.0156
Pancreas	0.0139
Red marrow	0.0122
Osteogenic cells	0.0148
Skin	0.00689
Spleen	0.0102
Testes	0.00913
Thymus	0.00892
Thyroid	0.00842
Bladder	0.0695
Uterus	0.0163
Remaining organs	0.0110
Effective dose (mSv/MBq)	0.0193

The effective dose resulting from the administration of a maximal recommended activity of 360 MBq dose for an adult weighing 70 kg is about 7.0 mSv. If a CT scan is simultaneously performed as part of the PET procedure, exposure to ionising radiation will increase in an amount dependent on the settings used in the CT acquisition. For an administered activity of 360 MBq the typical radiation dose to the target organ (brain) is 4.5 mGy.

For an administered activity of 360 MBq the typical radiation doses delivered to the critical organs, gallbladder, urinary bladder, upper large intestine wall, lower large intestine wall, small intestine and liver are 49.3 mGy, 25.0 mGy, 13.8 mGy, 12.6 mGy, 11.3 mGy and 13.9 mGy, respectively.

12. INSTRUCTIONS FOR PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

Method of preparation

The package must be checked before use and the activity measured using an activimeter.

Withdrawals should be performed under aseptic conditions. The vials must not be opened before disinfecting the stopper, the solution should be withdrawn via the stopper using a single dose syringe fitted with suitable protective shielding and a disposable sterile needle or using an authorised automated application system. If the integrity of the vial is compromised, the medicinal product should not be used.

Florbetaben (18F) should not be diluted.

The dose is administered by intravenous slow bolus injection (6 sec/mL) followed by a flush of approximately 10 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to ensure full delivery of the dose. If the injection volume ranges between 0.5 and 1 mL, only syringes of an appropriate size (1 mL) should be used and the syringe needs to be flushed out with sodium chloride solution.

The injection of florbetaben (18F) must be intravenous in order to avoid irradiation as a result of local extravasation, as well as imaging artefacts.

Quality control

The solution should be inspected visually prior to use. Only clear solutions, free of visible particles should be used.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neuraceq 300 MBq/mL ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL ενέσιμου διαλύματος περιέχει 300 MBq florbetaben (^{18}F) κατά την ημερομηνία και ώρα της βαθμονόμησης.

Η ενεργότητα ανά φιαλίδιο κυμαίνεται από 300 MBq έως 3000 MBq κατά την ημερομηνία και ώρα της βαθμονόμησης.

Το φθόριο (^{18}F) διασπάται σε σταθερό οξυγόνο (^{18}O) με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 110 λεπτά, εκπέμποντας ένα ποζιτρόνιο ενέργειας 634 keV, ακολουθούμενο από ακτινοβολία εξάυλωσης υπό μορφή φωτονίου ενέργειας 511 keV.

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως και 1,2 g αιθανόλης και έως και 33 mg νατρίου ανά δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για διαγνωστική χρήση μόνο.

Το Neuraceq είναι ένα ραδιοφάρμακο που ενδείκνυται για την απεικόνιση μέσω τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET) της πυκνότητας των νευριτικών πλακών β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο ενήλικων ασθενών με γνωστική δυσλειτουργία οι οποίοι αξιολογούνται για τη νόσο του Alzheimer (Alzheimer disease, AD) και άλλες αιτίες γνωστικής δυσλειτουργίας. Το Neuraceq πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κλινική αξιολόγηση.

Μια αρνητική τομογραφία υποδεικνύει διάσπαρτες ή καθόλου πλάκες, το οποίο δεν είναι συμβατό με διάγνωση AD. Για τους περιορισμούς στην ερμηνεία μιας θετικής τομογραφίας βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η τομογραφία PET με florbetaben (^{18}F) πρέπει να ζητείται από γιατρούς με εμπειρία στην κλινική διαχείριση νευροεκφυλιστικών διαταραχών.

Οι εικόνες που λαμβάνονται με χρήση Neuraceq πρέπει να ερμηνεύονται μόνο από αξιολογητές εκπαιδευμένους στην ερμηνεία εικόνων PET με florbetaben (^{18}F). Σε περιπτώσεις αβεβαιότητας αναφορικά με τη θέση της φαιάς ουσίας και του ορίου φαιάς/λευκής ουσίας στην τομογραφία PET, συνιστάται πρόσφατη ευθυγραμμισμένη αξονική τομογραφία (computed tomography, CT) ή απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance, MR) του ασθενούς, προκειμένου να ληφθεί μια

συντετηγμένη εικόνα PET-CT ή PET-MR (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη ενεργότητα για έναν ενήλικο είναι 300 MBq florbetaben (^{18}F). Η μέγιστη δόση δεν πρέπει να ξεπερνάει τα 360 MBq florbetaben (^{18}F) και δεν πρέπει να είναι μικρότερη των 240 MBq κατά τη χορήγηση. Ο ενέσιμος όγκος Neuraceq μπορεί να είναι από 0,5 έως 10 mL, προκειμένου να παράσχει τη στοχευόμενη ενεργότητα των 300 MBq κατά την ενδοφλέβια χορήγηση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δε συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας με βάση την ηλικία.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσεκτική επιλογή της ενεργότητας που θα χορηγηθεί, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς είναι πιθανή αυξημένη έκθεση σε ακτινοβολία (βλ. παράγραφο 4.4)

Δεν έχουν διενεργηθεί εκτεταμένες μελέτες σχετικά με το εύρος και την προσαρμογή της δόσης με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε κανονικούς και ειδικούς πληθυσμούς. Η φαρμακοκινητική του florbetaben (^{18}F) σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει χαρακτηριστεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Neuraceq στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Neuraceq προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση και για χρήση πολλαπλών δόσεων.

Η ενεργότητα του florbetaben (^{18}F) πρέπει να μετρηθεί με βαθμονομητή δόσης αμέσως πριν την ένεση.

Το Neuraceq δεν πρέπει να αραιώνεται.

Η δόση χορηγείται μέσω αργής ενδοφλέβιας ένεσης εφόδου (6 sec/mL) ακολουθούμενης από έκπλυση με περίπου 10 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), προκειμένου να διασφαλιστεί η πλήρης χορήγηση της δόσης. Εάν ο ενέσιμος όγκος βρίσκεται στην περιοχή μεταξύ 0,5 και 1 mL, πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σύριγγες κατάλληλου μεγέθους (1 mL) και η σύριγγα πρέπει να εκπλύεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου (βλ. παράγραφο 12).

Η ένεση florbetaben (^{18}F) πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια, έτσι ώστε να αποφεύγεται η ακτινοβόληση ως αποτέλεσμα τοπικής εξαγγείωσης, όπως και τα τεχνουργήματα εικόνας.

Λήψη εικόνας

Μια εικόνα PET διάρκειας 20 λεπτών πρέπει να λαμβάνεται αρχίζοντας περίπου 90 λεπτά μετά την ενδοφλέβια ένεση florbetaben (^{18}F).

Οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται σε ύπτια θέση, με την κεφαλή τοποθετημένη έτσι, ώστε ο εγκέφαλος, συμπεριλαμβανομένης της παρεγκεφαλίδας να βρίσκεται στο κέντρο του οπτικού πεδίου του σαρωτή PET. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταινία ή άλλο εύκαμπτο σύστημα ακινητοποίησης της κεφαλής. Η ανασύνθεση πρέπει να περιλαμβάνει διόρθωση για την εξασθένηση με αποτέλεσμα διαξονικά μεγέθη εικονοστοιχείων μεταξύ 2,0 και 3,0 mm.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εξατομικευμένη δικαιολόγηση λόγου οφέλους/κινδύνου

Για κάθε ασθενή, η έκθεση στην ακτινοβολία πρέπει να δικαιολογείται από το πιθανό όφελος. Η χορηγούμενη ενεργότητα πρέπει σε κάθε περίπτωση να είναι όσο το λογικά δυνατόν χαμηλότερη, με την προϋπόθεση ότι επιτυγχάνεται η συλλογή της απαιτούμενης διαγνωστικής πληροφορίας.

Νεφρική δυσλειτουργία και ηπατική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσεκτική θεώρηση του λόγου οφέλους/κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς είναι δυνατή αυξημένη έκθεση σε ακτινοβολία. Το florbetaben (^{18}F) απεκκρίνεται κυρίως μέσω του ηπατοχολικού συστήματος και ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πιθανόν να υποβληθούν σε αυξημένη έκθεση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό, βλ. παραγράφους 4.2 ή 5.1.

Ερμηνεία των εικόνων Neuraceq

Οι εικόνες που λαμβάνονται με χρήση Neuraceq πρέπει να ερμηνεύονται μόνο από αξιολογητές εκπαιδευμένους στην ερμηνεία εικόνων PET με florbetaben (^{18}F). Μια αρνητική τομογραφία υποδεικνύει διάσπαρτη ή καθόλου πυκνότητα φλοιικών πλακών β-αμυλοειδούς. Μια θετική τομογραφία υποδεικνύει μέτρια ή συχνή πυκνότητα. Έχουν παρατηρηθεί ερμηνευτικά σφάλματα στην εκτίμηση της πυκνότητας των νευριτικών πλακών β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένων ψευδών αρνητικών και ψευδών θετικών.

Οι εικόνες PET διαβάζονται σε διαξονικό προσανατολισμό με χρήση κλίμακας του γκρίζου. Ο αξιολογητής πρέπει να συγκρίνει την ένταση του σήματος από τη φλοιώδη φαιά ουσία με τη μέγιστη ένταση του σήματος από τη λευκή ουσία. Οι εικόνες πρέπει να αξιολογούνται με συστηματικό τρόπο (εικόνα 1) ξεκινώντας στο επίπεδο της παρεγκεφαλίδας και προχωρώντας προς τα πάνω μέσω των πλάγιων κροταφικών και μετωπιαίων λοβών, κατόπιν προς την περιοχή του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου και του προσφηνοειδούς λοβίου, και τέλος προς τον βρεγματικό λοβό.

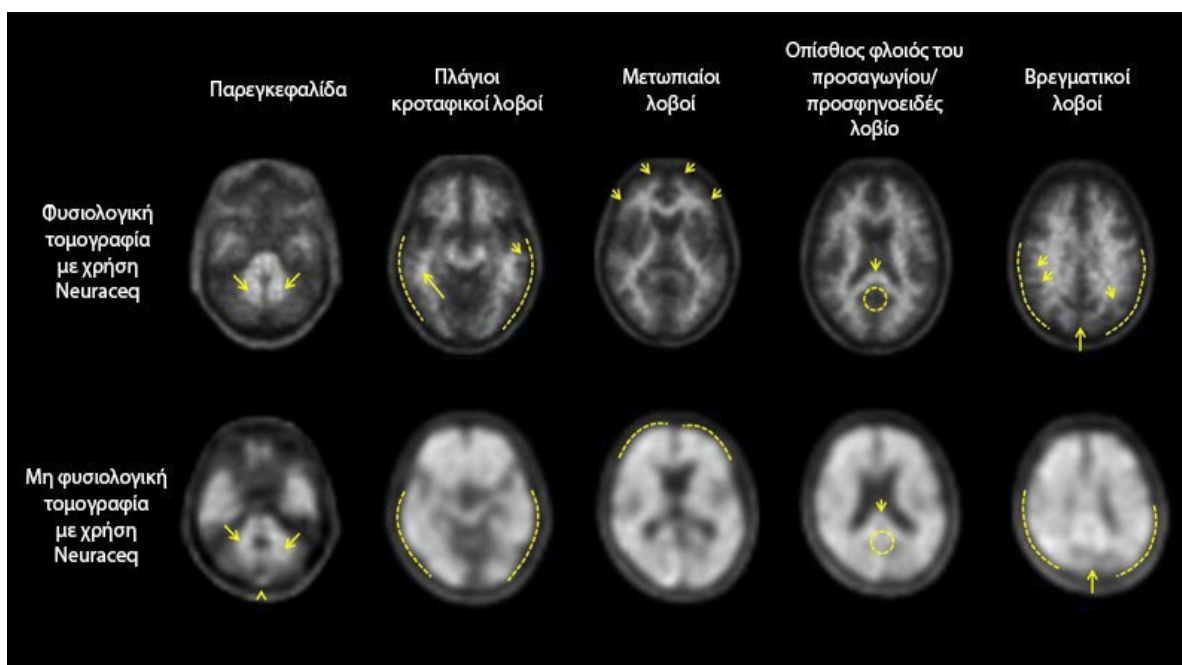
Η ερμηνεία των εικόνων γίνεται ελέγχοντας οπτικά την ενεργότητα στη φλοιώδη φαιά ουσία με την ενεργότητα στην παρακείμενη φλοιώδη λευκή ουσία. Καθεμία από αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου, οι πλάγιοι κροταφικοί λοβοί, οι μετωπιαίοι λοβοί, ο οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου, το προσφηνοειδές λοβίο και οι βρεγματικοί λοβοί πρέπει να αξιολογούνται οπτικά με συστηματικό τρόπο και να βαθμολογούνται σύμφωνα με την τοπική φλοιική πρόσληψη ιχνηθέτη (ΤΦΠΙ) (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Ορισμοί τοπικής φλοιικής πρόσληψης ιχνηθέτη (ΤΦΠ)

Βαθμολογία τοπικής φλοιικής πρόσληψης ιχνηθέτη	Συνθήκη για την αξιολόγηση
1 (Απουσία πρόσληψης ιχνηθέτη)	Η πρόσληψη ιχνηθέτη (δηλ., η ένταση του σήματος) στη φαιά ουσία της περιοχής είναι χαμηλότερη από ότι στη λευκή ουσία.
2 (Μέτρια πρόσληψη ιχνηθέτη)	Μικρότερη(ες) περιοχή(ές) πρόσληψης ιχνηθέτη ίσης ή υψηλότερης από αυτήν που παρουσιάζεται στην λευκή ουσία επεκτεινόμενες πέρα από το όριο της λευκής ουσίας προς το εξωτερικό χείλος του φλοιού, και αφορούσες την πλειοψηφία των τομών εντός της αντίστοιχης περιοχής.
3 (Έντονη πρόσληψη ιχνηθέτη)	Μεγάλη συνεκτική περιοχή πρόσληψης ιχνηθέτη ίσης ή υψηλότερης από αυτήν που παρουσιάζεται στην λευκή ουσία: επεκτεινόμενες πέρα από το όριο της λευκής ουσίας προς το εξωτερικό χείλος του φλοιού, και αφορούσες ολόκληρη την περιοχή, συμπεριλαμβανομένης της πλειοψηφίας των τομών εντός της αντίστοιχης περιοχής.

Προσοχή: Για τη βαθμολογία της πρόσληψης ιχνηθέτη στον φλοιό, το εύρημα πρέπει να είναι παρόν στην πλειοψηφία των τομών εντός της εν λόγω περιοχής.

Εικόνα 1: Περιστατικά PET με χρήση Neuraceq που δείχνουν παραδείγματα αρνητικής τομογραφίας PET με χρήση florbetaben (^{18}F) (επάνω σειρά) και θετικής τομογραφίας (κάτω σειρά).



Η συνολική απόφαση της οπτικής αξιολόγησης της τομογραφίας PET αναφέρεται στον ασθενή και βασίζεται σε ένα δυϊκό αποτέλεσμα ως «θετική» ή «αρνητική». Ένας ασθενής αξιολογείται ως «θετικός» ή «αρνητικός» με βάση τη βαθμολογία φορτίου αμυλοειδών πλακών του εγκεφάλου (ΦΑΠΕ) (πίνακας 2) που εξάγεται από τις βαθμολογίες ΤΦΠ στις τέσσερις περιοχές του εγκεφάλου (πίνακας 1).

Πίνακας 2: Ορισμοί του φορτίου αμυλοειδών πλακών του εγκεφάλου (ΦΑΠΕ)

Αξιολόγηση	Βαθμολογία ΦΑΠΕ		Κανόνας για την αξιολόγηση
Αρνητική τομογραφία	1	Τομογραφία χωρίς εναπόθεση β-αμυλοειδούς	Βαθμολογία ΤΦΠΙ 1 και στις 4 περιοχές του εγκεφάλου (πλάγιοι κροταφικοί λοβοί, μετωπιαίοι λοβοί, οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου/προσφηννοειδές λοβίο, βρεγματικοί λοβοί)
Θετική τομογραφία	2	Τομογραφία με μέτρια εναπόθεση β-αμυλοειδούς	Βαθμολογία ΤΦΠΙ 2 σε κάποιες ή όλες τις 4 περιοχές του εγκεφάλου και καμία βαθμολογία 3 σε αυτές τις 4 περιοχές του εγκεφάλου.
	3	Τομογραφία με έντονη εναπόθεση β-αμυλοειδούς	Βαθμολογία ΤΦΠΙ 3 σε μία τουλάχιστον από τις 4 περιοχές του εγκεφάλου

Χρήση ποσοτικών πληροφοριών ως επικουρικού μέσου για την οπτική αξιολόγηση

Οι ποσοτικές πληροφορίες που παράγονται από το λογισμικό ποσοτικού προσδιορισμού εικόνων με σήμανση CE για την ποσοτικοποίηση των τομογραφιών PET β-αμυλοειδούς μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως επικουρικό μέσο για την οπτική ερμηνεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι χρήστες του λογισμικού με σήμανση CE θα πρέπει να εκπαιδεύονται από τον κατασκευαστή και να διενεργούν τη διαδικασία ποσοτικοποίησης σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, συμπεριλαμβανομένων των ποιοτικών ελέγχων της ποσοτικής διαδικασίας. Οι αναγνώστες θα πρέπει να ερμηνεύουν οπτικά την τομογραφία και στη συνέχεια να συγκρίνουν το αποτέλεσμα της ποσοτικοποίησης με τα τυπικά εύρη των τομογραφιών με αρνητικό και θετικό αποτέλεσμα. Εάν οι τιμές του ποσοτικού προσδιορισμού δεν συνάδουν με την οπτική αξιολόγηση, ο αναγνώστης θα πρέπει να ελέγξει τις ακόλουθες πτυχές:

- Κατά περίπτωση, θα πρέπει να εξετάζεται η τοποθέτηση της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) στις περιοχές της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου χωρίς να συμπεριλαμβάνονται σημαντικές περιοχές της λευκής ουσίας ή του ENY. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνητική επίδραση της ατροφίας και της διεύρυνσης του κοιλιακού συστήματος.
- Η τοποθέτηση της/των περιοχής/-ών αναφοράς ROI, κατά περίπτωση, θα πρέπει να εξετάζεται για να επιβεβαιώνεται η προσαρμογή της περιοχής. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνητική επίδραση πιθανών δομικών ανωμαλιών.
- Η βάση για τη διαπίστωση θετικού ή αρνητικού οπτικού προσδιορισμού θα πρέπει να ελέγχεται:
 - Σε περίπτωση θετικής για αμυλοειδές αρχικής οπτικής ανάγνωσης και αρνητικού ποσοτικού προσδιορισμού, ο αναγνώστης θα πρέπει να εξετάσει αν η θετική οπτική ερμηνεία βασίζεται ενδεχομένως σε κατακράτηση ιχνηθέτη σε περιοχές που δεν αξιολογούνται από το λογισμικό ποσοτικοποίησης. Μια εστιακή πρόσληψη μπορεί επίσης να έχει ως αποτέλεσμα αρνητικό ποσοτικό προσδιορισμό όταν το λογισμικό αξιολογεί μια μεγάλη περιοχή. Η βαριάς μορφής ατροφία μπορεί επίσης να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του σήματος και τη λήψη αρνητικών ποσοτικών αποτελεσμάτων.
 - Σε περίπτωση αρνητικής για αμυλοειδές αρχικής οπτικής ανάγνωσης και θετικού για αμυλοειδές ποσοτικού προσδιορισμού, θα πρέπει να ελέγχεται η ακριβής τοποθέτηση των ROI στις περιοχές αναφοράς και στον φλοιό για να προσδιοριστεί αν γίνεται δειγματοληψία λευκής ουσίας, γεγονός το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες τιμές ποσοτικού προσδιορισμού.
- Η οριστική ερμηνεία της απεικόνισης PET θα πρέπει να βασίζεται στην οπτική ανάγνωση μετά τη διενέργεια του ελέγχου που συνοψίζεται στα βήματα 1 έως 3.

Περιορισμοί στη χρήση

Μια θετική τομογραφία δεν τεκμηριώνει ανεξάρτητα διάγνωση AD ή άλλης γνωστικής διαταραχής, καθώς εναπόθεση νευριτικών πλακών στη φαιά ουσία ενδέχεται να είναι παρούσα σε ασυμπτωματικούς ηλικιωμένους και σε κάποιες νευροεκφυλιστικές άνοιες (AD, άνοια με σωματίδια Lewy, άνοια νόσου του Parkinson).

Για τους περιορισμούς στη χρήση σε ασθενείς με ήπια γνωστική δυσλειτουργία (ΗΓΔ), βλ. παράγραφο 5.1.

Η αποτελεσματικότητα του florbetaben (^{18}F) στην πρόβλεψη της εξέλιξης της AD ή στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε θεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ερμηνεία ορισμένων τομογραφιών ενδέχεται να είναι δύσκολη λόγω θορύβου στην εικόνα, ατροφίας με λεπτυσμένη φλοιώδη φαιά ουσία ή θολών περιοχών της εικόνας, που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σφάλματα ερμηνείας. Για περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τη θέση της φαιάς ουσίας και του ορίου φαιάς/λευκής ουσίας στην τομογραφία PET, και υπάρχει διαθέσιμη πρόσφατη ευθυγραμμισμένη τομογραφία CT ή MR, ο ιατρός που ερμηνεύει τα αποτελέσματα πρέπει να εξετάσει τη συντηγμένη εικόνα PET-CT ή PET-MR, προκειμένου να διευκρινίσει τη σχέση μεταξύ της ενεργότητας της PET και της ανατομίας της φαιάς ουσίας.

Αυξημένη πρόσληψη έχει εντοπιστεί σε εξωγκεφαλικές δομές, όπως στο πρόσωπο, στο δέρμα της κεφαλής και στα οστά σε ορισμένες περιπτώσεις. Μερικές φορές μπορεί να παρατηρηθεί υπολειπόμενη ενεργότητα στον μεσοβελιαίο κόλπο (βλ. παράγραφο 5.2).

Μετά τη διαδικασία

Πρέπει να περιορίζεται η στενή επαφή με βρέφη και εγκύους κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την ένεση.

Ειδικές προειδοποιήσεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως και 33 mg νατρίου ανά δόση, που ισοδυναμεί με 1,6 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Μία δόση 360 MBq αυτού του φαρμάκου χορηγούμενο σε έναν ενήλικα 70 kg θα οδηγήσει σε έκθεση έως και 17 mg/kg αιθανόλης η οποία μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης αλκοόλης στο αίμα (BAC) κατά περίπου 2,9 mg/100 ml.

Προς σύγκριση, για έναν ενήλικα που πίνει ένα ποτήρι κρασιού ή 500 ml μύρας, η BAC είναι πιθανό να είναι περίπου 50 mg/100 ml.

Συγχρόνηση με φάρμακα που περιέχουν π.χ. προπυλενογλυκόλη ή αιθανόλη μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση αιθανόλης και να προκληθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα σε νεαρά παιδιά με χαμηλή ή ανώριμη μεταβολική ικανότητα.

Για προφυλάξεις αναφορικά με κινδύνους για το περιβάλλον, βλ. παράγραφο 6.6.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων *in vivo*.

Σε δοκιμασίες δέσμησης προσδέματος με χρήση μιας ευρείας ομάδας ζωικών και ανθρώπινων υποδοχέων, ιοντικών διαύλων και μεταφορέων, δεν βρέθηκε σημαντική δέσμηση.

Μελέτες *in vitro* με χρήση ανθρώπινων ηπατικών μικροσωμάτων δεν υπέδειξαν δυναμικό αναστολής του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Όταν υπάρχει πρόθεση χορήγησης ραδιοφαρμάκων σε γυναίκα που βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία, είναι σημαντικό να καθοριστεί το εάν είναι έγκυος ή όχι. Κάθε γυναίκα που έχει καθυστέρηση περιόδου πρέπει να θεωρείται έγκυος, έως ότου αποδειχθεί το αντίθετο. Εάν υπάρχει αμφιβολία σχετικά με την ενδεχόμενη εγκυμοσύνη της (εάν η γυναίκα έχει καθυστέρηση περιόδου, εάν η περίοδος είναι πολύ ακανόνιστη κλπ.) πρέπει να προσφερθούν στην ασθενή εναλλακτικές τεχνικές που δεν χρησιμοποιούν ιοντίζουσα ακτινοβολία (εάν υπάρχουν).

Κύηση

Διαδικασίες με χρήση ραδιοϊσοτόπων που πραγματοποιούνται σε έγκυες γυναίκες συνεπάγονται δόση ακτινοβολίας και για το έμβρυο. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο εξετάσεις που είναι απαραίτητες, όταν το πιθανό όφελος υπερσκελίζει σαφώς τον κίνδυνο στον οποίο υποβάλλονται η μητέρα και το έμβρυο.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε εγκύους. Δεν έχουν διεξαχθεί για το florbetaben (^{18}F) μελέτες σε ζώα, ώστε να διερευνηθούν οι επιδράσεις στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

-Δεν είναι γνωστό εάν η florbetaben (^{18}F) απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Πριν τη χορήγηση ραδιοφαρμάκων σε μια θηλάζουσα μητέρα, θα πρέπει να εξεταστεί η δυνατότητα καθυστέρησης της χορήγησης του ραδιοϊσοτόπου, έως ότου η μητέρα διακόψει το θηλασμό και το ποια είναι η καταλληλότερη επιλογή ραδιοφαρμάκου, λαμβάνοντας υπόψη την απέκκριση ενεργότητας στο μητρικό γάλα. Εάν η χορήγηση θεωρείται αναγκαία, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί για 24 ώρες και το γάλα που θα αντληθεί να απορριφθεί.

Πρέπει να περιορίζεται η στενή επαφή με βρέφη κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την ένεση.

Γονιμότητα

Δεν διενεργήθηκαν μελέτες γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Neuraceq δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του Neuraceq βασίζεται σε δεδομένα από 1295 χορηγήσεις Neuraceq σε 1077 ασθενείς και 12 ασθενείς που έλαβαν φορέα. Επαναλήψεις της χορήγησης σε διαστήματα ενός έτους έδειξαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στο προφίλ ασφαλείας μετά την πρώτη, δεύτερη ή τρίτη χορήγηση.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά συχνότητα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (1/10), συχνές (1/100 έως <1/10), όχι συχνές (1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	συχνές	όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		νευραλγία κεφαλαλγία αίσθηση καύσου τρόμος
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση ερύθημα αιμάτωμα
Διαταραχές του γαστρεντερικού		διάρροια ναυτία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		τοξικό δερματικό εξάνθημα εξάνθημα υπερίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		πόνος στα άκρα δυσφορία στα άκρα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	άλγος της θέσης ένεσης ερύθημα στη θέση ένεσης/εφαρμογής	πυρεξία κόπωση αίσθηση αυξημένης θερμοκρασίας άλγος της θέσης εισόδου της βελόνας στο αγγείο άλγος στη θέση του καθετήρα αιμάτωμα στη θέση ένεσης ερεθισμός της θέσης ένεσης αντίδραση της θέσης εισόδου της βελόνας δυσφορία στη θέση ένεσης αίσθηση ζέστης στη θέση ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις		αυξημένη κρεατινίνη αίματος

Η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία συνδέεται με επαγωγή καρκίνου και δυναμικό ανάπτυξης κληρονομικών βλαβών. Καθώς η ενεργός δόση είναι περίπου 5,8 mSv, όταν χορηγείται η μέγιστη συνιστώμενη ενεργότητα 300 MBq florbetaben (¹⁸F), η συχνότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών αναμένεται να είναι χαμηλή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός
Αθήνα
Τηλ: +30 21 32040380/337
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>
<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Λόγω της μικρής ποσότητας florbetaben (^{18}F) σε κάθε δόση, τυχόν υπερδοσολογία δεν αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα φαρμακολογικές επιδράσεις. Σε περίπτωση χορήγησης υπερβολικής δόσης ακτινοβολίας, η απορροφούμενη από τον ασθενή δόση πρέπει να μειωθεί κατά το δυνατόν, αυξάνοντας την αποβολή του ραδιοϊσοτόπου από το σώμα μέσω συχνής ούρησης και αφόδευσης. Ενδέχεται να είναι χρήσιμη η εκτίμηση της ενεργού χορηγηθείσας δόσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: διαγνωστικά ραδιοφάρμακα, κεντρικό νευρικό σύστημα, κωδικός ATC: V09AX06

Μηχανισμός δράσης

Το florbetaben (^{18}F) δεσμεύεται στις νευριτικές πλάκες β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο. *In vitro*, το florbetaben (^{18}F) επιδεικνύει νανομοριακή συγγένεια δέσμευσης σε συνθετικά ινίδια β-αμυλοειδούς και ομογενοποιημένα εγκεφάλου ασθενών με AD. Επιπλέον, η δέσμευση του florbetaben (^{18}F) σε πλάκες β-αμυλοειδούς σε μεταθανάτιες τομές εγκεφάλου ασθενών με AD επιδείχθηκε μέσω αυτοακτινογραφίας και υποστηρίχθηκε από τα αποτελέσματα ανοσοϊστοχημικής χρώσης ή χρώσης Bielschowsky.

In vivo, η ποσοτική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης florbetaben (^{18}F) στη φλοιώδη φαιά ουσία και της εναπόθεσης β-αμυλοειδούς σε δείγματα που υποβλήθηκαν σε αυτοψία δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς στο τελευταίο στάδιο της ζωής τους. Η *in vivo* δέσμευση του florbetaben (^{18}F) σε άλλες δομές αμυλοειδών ή σε άλλες δομές ή υποδοχείς του εγκεφάλου παραμένει άγνωστη.

Φαρμακοδυναμική δράση

Στις χαμηλές χημικές συγκεντρώσεις στις οποίες βρίσκεται στο Neuraceq, το florbetaben (^{18}F) δεν έχει ανιχνεύσιμη φαρμακοδυναμική δράση.

Σε ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές, η πρόσληψη florbetaben (^{18}F) σε 7 προκαθορισμένες φλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου (μετωπιαίος, βρεγματικός, πλάγιος και μέσος κροταφικός, ινιακός φλοιός, κερκοφόρος λοβός, οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου/προσφηνοειδές λοβίο, και πρόσθια έλικα του προσαγωγίου) και στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό μετρήθηκε ποσοτικά με χρήση προτυποποιημένων τιμών πρόσληψης (standardized uptake values, SUV). Οι λόγοι των φλοιικών SUV (SUVR ως προς τον παρεγκεφαλιδικό φλοιό) είναι υψηλότεροι σε ασθενείς που πάσχουν από AD σε σύγκριση με αυτούς υγιών εθελοντών.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια βασική μελέτη σε 31 ασθενείς στο τελευταίο στάδιο της ζωής τους είχε στόχο να τεκμηριώσει τη διαγνωστική απόδοση του florbetaben (^{18}F) στην ανίχνευση της πυκνότητας των φλοιωδών νευριτικών πλακών (καθόλου ή διάσπαρτες έναντι μέτριων ή συχνών) όπως καθορίζεται μέσω των κριτηρίων CERAD. Τα αποτελέσματα της PET συγκρίθηκαν με τη μέγιστη πυκνότητα νευριτικών πλακών που μετρήθηκε σε τομές της μέσης μετωπιαίας έλικας, της άνω και μέσης κροταφικής έλικας, του κατώτερου βρεγματικού λοβού, του ιππόκαμπου και άλλων περιοχών του εγκεφάλου κατά την αυτοψία στον ασθενή. Η γνωστική κατάσταση των ασθενών δεν ήταν δυνατό να καθοριστεί αξιόπιστα. Σε όλους τους 31 ασθενείς, μια τυφλή οπτική αξιολόγηση PET σε επίπεδο ασθενή από 3 τυφλούς αξιολογητές είχε ως αποτέλεσμα 100% (95% CI: 80,5 – 100%) ευαισθησία και 85,7% (95% CI: 67,4 – 100%) ειδικότητα της αξιολόγησης κατά πλειοψηφία. Σε μια post-hoc ανάλυση η ευαισθησία και η ειδικότητα της αξιολόγησης κατά πλειοψηφία της οπτικής αξιολόγησης PET σε επίπεδο ασθενή έναντι ιστοπαθολογίας σε έναν μεγαλύτερο πληθυσμό (74 ασθενείς) ήταν

97,9% (95% CI: 93,8 – 100%) και 88,9% (95% CI: 77 – 100%).

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του florbetaben (^{18}F) στην εκτίμηση της εναπόθεσης β -αμυλοειδών διερευνήθηκε περαιτέρω σε μια επιπλέον μελέτη, στην οποία μια διαφορετική ομάδα 5 ηλεκτρονικά εκπαιδευμένων, τυφλών αξιολογητών ερμήνευσε εικόνες 54 ασθενών που παρακολούθηθηκαν με αυτοψία στη βασική μελέτη. Τα κριτήρια της ιστοπαθολογίας διέφεραν από τα κριτήρια CERAD. Τα αποτελέσματα ήταν χαμηλότερα από τα αποτελέσματα που λήφθηκαν στη βασική μελέτη: εύρος ευαισθησίας μεταξύ 77,5% και 90% και εύρος ειδικότητας μεταξύ 62,5 και 85,7%. Η συμφωνία μεταξύ αξιολογητών του μέτρου k κατά Fleiss κυμάνθηκε από 0,68 έως 0,87. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της τομογραφίας PET με την ιστοπαθολογική αξιολόγηση που συλλέχθηκε για όλους τους συμμετέχοντες (η ίδια που χρησιμοποιήθηκε για την αρχική βασική μελέτη και την *post-hoc* ανάλυσή της), η ευαισθησία και η ειδικότητα της αξιολόγησης κατά πλειοψηφία ήταν 100% (95% CI: 89,4 – 100%) και 71,4% (95% CI: 52,1-90,8%) αντίστοιχα.

Σε μια διαχρονική μελέτη, 45 ασθενείς οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί με ήπια γνωστική δυσλειτουργία (ΗΓΔ), υποβλήθηκαν σε PET αναφοράς με florbetaben (^{18}F) και παρακολούθηθηκαν για 24 μήνες, προκειμένου να αξιολογηθεί η σχέση μεταξύ της απεικόνισης με florbetaben (^{18}F) και αλλαγών στη διαγνωστική κατάσταση. 29 (64,4%) των ασθενών με ΗΓΔ είχαν θετική PET με florbetaben (^{18}F). Στην παρακολούθηση στους 24 μήνες, 19 (42,2%) επέδειξαν μετάβαση σε κλινική AD. Από τους 29 ασθενείς με ΗΓΔ που είχαν θετική PET, 19 (65,5%) ταξινομήθηκαν κλινικά ως έχοντες μεταβεί σε κλινική AD μετά από 24 μήνες, συγκρινόμενοι με 0 (0%) από τους 16 που είχαν αρνητική τομογραφία. Η ευαισθησία του florbetaben (^{18}F) στην κατάδειξη του λόγου μετάβασης από ΗΓΔ σε AD στους 19 μεταβάντες ήταν 100%, η ειδικότητα για τους 26 μη μεταβάντες ήταν 61,5% (95% CI: 42,8 – 80,2%) και ο θετικός λόγος πιθανοφανειών ήταν 2,60 (1,60 – 4,23). Ο σχεδιασμός αυτής της μελέτης δεν επιτρέπει την εκτίμηση του κινδύνου εξέλιξης της ΗΓΔ σε κλινική AD.

Επικουρική χρήση ποσοτικών πληροφοριών για την ερμηνεία της απεικόνισης

Η αξιοπιστία της χρήσης ποσοτικών πληροφοριών ως επικουρικού μέσου στην οπτική επιθεώρηση αναλύθηκε σε μια αναδρομική κλινική μελέτη, η οποία αξιολόγησε (i) τη διαγνωστική απόδοση (δηλ. ευαισθησία και ειδικότητα) της ποσοτικής αξιολόγησης των τομογραφιών PET με florbetaben έναντι της ιστοπαθολογικής επιβεβαίωσης όσον αφορά την ανίχνευση νευριτικών πλακών β -αμυλοειδούς στον εγκέφαλο ασθενών τελικού σταδίου ($n=81$) και νέων γνωστικά φυσιολογικών υγιών μαρτύρων ($n=10$) και (ii) τη σύγκλιση μεταξύ της πλειονότητας των οπτικών αναγνώσεων πέντε ανεξάρτητων τυφλοποιημένων αναγνωστών και της ποσοτικής αξιολόγησης των τομογραφιών PET με florbetaben ($n=386$). Έγινε χρήση τριών πακέτων λογισμικού με σήμανση CE που χρησιμοποιούν ολόκληρη την παρεγκεφαλίδα ως περιοχή αναφοράς για την εκτίμηση του φορτίου β -αμυλοειδούς με τυποποιημένους λόγους τιμών πρόσληψης (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) ή centiloids (MIMneuro v.7.1.2). Όλες οι τομογραφίες υποβλήθηκαν σε ποιοτικό έλεγχο για να διασφαλιστεί η σωστή τοποθέτηση των περιοχών ενδιαφέροντος. Τα περιστατικά που δεν πέρασαν τον ποιοτικό έλεγχο αποκλείστηκαν από την ανάλυση (κατά μέσο όρο, το 2,6% των περιπτώσεων που υποβλήθηκαν σε ανάλυση με λογισμικό με σήμανση CE). Η μέση ευαισθησία και ειδικότητα σε τρία πακέτα λογισμικού ποσοτικού προσδιορισμού αμυλοειδούς με σήμανση CE ήταν $95,8 \pm 1,8\%$ και $98,1 \pm 1,4\%$, αντίστοιχα. Τα όρια για τον ποσοτικό προσδιορισμό του αμυλοειδούς προήλθαν από δείγματα με μεταθανάτια επιβεβαίωση της κατάστασης του αμυλοειδούς στον εγκέφαλο ως προτύπου της αλήθειας (από τη βασική κλινική κοόρτη νεκρωψίας) με χρήση της ανάλυσης της καμπύλης λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC). Σε ένα δεύτερο σύνολο δεδομένων, τα προκύπτοντα όρια χρησιμοποιήθηκαν για την κατηγοριοποίηση μιας δοκιμαστικής κοόρτης και τη σύγκριση της δυαδικής ποσοτικής αξιολόγησης και της οπτικής ανάγνωσης. Σε ένα σύνολο δεδομένων η ποιότητα των οποίων υποβλήθηκε σε έλεγχο, η μέση συμφωνία μεταξύ της οπτικής ανάγνωσης και των πακέτων λογισμικού με σήμανση CE ήταν $91,2 \pm 1,7\%$ και $96,2 \pm 1,8\%$ σε ένα υποσύνολο, στο οποίο μια ομάδα αναγνωστών είχε πετύχει ομοφωνία στην οπτική αξιολόγηση, δηλ. όλοι οι αναγνώστες αξιολόγησαν τις τομογραφίες με τον ίδιο τρόπο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το florbetaben (^{18}F) σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού, καθώς η νόσος ή κατάσταση για την οποία προορίζεται το συγκεκριμένο φαρμακευτικό

προϊόν παρουσιάζεται μόνο στον ενήλικο πληθυσμό και το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν δεν αντιπροσωπεύει σημαντικό θεραπευτικό όφελος έναντι υφιστάμενων θεραπειών για παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 Για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια ένεση εφόδου επιτυγχάνεται στο αρτηριακό πλάσμα συγκέντρωση ενεργότητας 2 – 3% της ενεθείσας δόσης/L 10 λεπτά μετά την έγχυση.

Το florbetaben (^{18}F) δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 98,5%).

Πρόσληψη στα όργανα

Η πρόσληψη της ραδιενεργού ουσίας από τον εγκέφαλο είναι ταχεία και φτάνει το 6% της ενεθείσας ραδιενέργειας στα 10 λεπτά μετά την ένεση.

Υγιείς μάρτυρες επιδεικνύουν σχετικά χαμηλά επίπεδα κατακράτησης florbetaben (^{18}F) στον φλοιό. Το υψηλότερο επίπεδο πρόσληψης παρατηρείται στη γέφυρα και άλλες περιοχές της λευκής ουσίας. Σε ασθενείς με AD, οι φλοιώδεις περιοχές και οι περιοχές του ραβδωτού σώματος επιδεικνύουν σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Σε ασθενείς με AD, όπως και στους μάρτυρες υπάρχει υψηλή κατακράτηση στη γέφυρα και σε άλλες περιοχές της λευκής ουσίας.

Πρόσληψη έχει εντοπιστεί επίσης σε ορισμένες περιπτώσεις σε εξωεγκεφαλικές δομές, όπως στο πρόσωπο, στο δέρμα της κεφαλής και στα οστά. Ο λόγος για αυτήν την συγκέντρωση είναι άγνωστος, αλλά ίσως να οφείλεται στη συγκέντρωση florbetaben (^{18}F) ή σε οποιονδήποτε από τους ραδιενεργούς μεταβολίτες της ή σε ραδιενέργεια του αίματος.

Υπολειπόμενη ενεργότητα στον μεσοβελιαίο κόλπο μπορεί μερικές φορές να παρατηρηθεί πιθανώς λόγω παρουσίας ιχνηθέτη στην αιματική δεξαμενή.

Η βιοφυσική βάση της κατακράτησης του florbetaben (^{18}F) από τη λευκή ουσία στον ζώντα ανθρώπινο εγκέφαλο δεν μπορεί να εξηγηθεί σαφώς. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι μη ειδική δέσμευση του ραδιοφαρμάκου στο έλκτρο μυελίνης ενδέχεται να συμβάλλει στην κατακράτηση από τη λευκή ουσία.

Αποβολή

Το florbetaben (^{18}F) αποβάλλεται από το πλάσμα ασθενών με AD με μέση βιολογική ημίσεια ζωή 1 ώρας περίπου. Στις περίπου 4 ώρες μετά την ένεση δεν ήταν δυνατή η μέτρηση ραδιενέργειας στο αίμα.

Με βάση *in vitro* μελέτες, το florbetaben (^{18}F) μεταβολίζεται κυρίως μέσω των CYP2J2 και CYP4F2. Στις 12 ώρες που ακολουθούν την ένεση, έως και περίπου 30% της ενεθείσας ραδιενέργειας απεκκρίνεται με τα ούρα. Τα χρονικά σημεία πέραν αυτού του χρονικού πλαισίου δεν επέτρεψαν περαιτέρω ποσοτικοποίηση της ενεργότητας στα ούρα.

Ημίσεια ζωή

Το φθόριο (^{18}F) έχει φυσικό χρόνο ημίσειας ζωής 110 λεπτών.

Στις 12 ώρες μετά την ένεση έχει διασπαστεί το 98,93% του ραδιοϊσοτόπου, στις 24 ώρες μετά την ένεση έχει διασπαστεί το 99,99 % του ραδιοϊσοτόπου.

Νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει χαρακτηριστεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν καμία ειδική επικινδυνότητα για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας και γονοτοξικότητας μόνης και επαναλαμβανόμενων δόσεων. Η δυνητική τοξικότητα 28 ημερών επαναλαμβανόμενων ενδοφλέβιων ενέσεων florbetaben (^{18}F) δοκιμάστηκε σε επίμυες και σκύλους και το επίπεδο μη παρατήρησης δυσμενών επιδράσεων, NOAEL, βρέθηκε να είναι τουλάχιστον 20 φορές υψηλότερο της μέγιστης δόσης στον άνθρωπο.

Χρόνιες μελέτες και μελέτες καρκινογονικότητας δεν έχουν διεξαχθεί, καθώς το φαρμακευτικό προϊόν δεν προορίζεται για τακτική ή συνεχή χορήγηση.

Μελέτες τοξικότητας για την αναπαραγωγή δεν έχουν διεξαχθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ασκορβικό οξύ
Ανυδρή αιθανόλη
Μακρογόλη 400
Ασκορβικό νάτριο (για ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Έως 10 ώρες από το τέλος της σύνθεσης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξή του.

Η φύλαξη ραδιοφαρμάκων πρέπει να είναι σύμφωνη με τον εθνικό κανονισμό περί ραδιενεργών υλικών.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμο 15 mL Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο, σφραγισμένο με πώμα από χλωροβουτύλιο και σφραγίδα αλουμινίου.

Κάθε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων περιέχει 1 έως 10 mL διαλύματος, που αντιστοιχούν σε 300 έως 3000 MBq κατά την ημέρα και ώρα της βαθμονόμησης (ToC).

Ως αποτέλεσμα διαφορών στη διαδικασία παρασκευής, είναι δυνατό ορισμένα φιαλίδια να διανέμονται με διάτρητα πώματα εισχώρησης.

Μέγεθος συσκευασίας: ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενική προειδοποίηση

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να παραλαμβάνονται, να χρησιμοποιούνται και να χορηγούνται μόνο από εξουσιοδοτημένα άτομα σε προορισμένο για το σκοπό αυτό κλινικό περιβάλλον. Η παραλαβή, αποθήκευση, χρήση και απόρριψή τους υπόκεινται στους κανονισμούς ή/και τις κατάλληλες άδειες

του αρμόδιου επίσημου φορέα.

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να προετοιμάζονται με τρόπο που να ικανοποιεί τις απαιτήσεις τόσο ασφάλειας από την ακτινοβολία όσο και φαρμακευτικής ποιότητας. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις αναφορικά με την ασηψία.

Το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, εάν η ακεραιότητα του έχει διακυβευθεί.

Οι διαδικασίες χορήγησης πρέπει να πραγματοποιούνται με τρόπο που να ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο μόλυνσης του φαρμακευτικού προϊόντος και ακτινοβόλησης των χειριστών. Είναι υποχρεωτική η επαρκής θωράκιση.

Η χορήγηση ραδιοφαρμάκων δημιουργεί για άλλα άτομα (συμπεριλαμβανομένων εγκύων επαγγελματιών του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης) κινδύνους από εξωτερική ακτινοβόληση ή μόλυνση από διαρροή ούρων, έμετο κτλ. Πρέπει, συνεπώς, να λαμβάνονται προφυλάξεις προστασίας από την ακτινοβολία σε συμφωνία με τους εθνικούς κανονισμούς.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/906/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ: 20 Φεβρουαρίου 2014
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: 20 Νοεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 27/11/2023

11. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τη δοσιμετρία όπως υπολογίστηκε με χρήση του λογισμικού OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment).

Οι εκτιμώμενες απορροφούμενες δόσεις ακτινοβολίας στα όργανα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4, ο οποίος παρέχει δεδομένα από Καυκάσιους υγιείς εθελοντές (n=17). Οι υπολογισμοί της δοσιμετρίας προσαρμόστηκαν σε μοντέλο ενηλίκου (με σωματικό βάρος 70 kg).

Πίνακας 4: Εκτιμώμενες απορροφούμενες δόσεις ακτινοβολίας από ενδοφλέβια έγχυση Neuraceq σε Καυκάσιους εθελοντές

Όργανο	Απορροφούμενη δόση ανά χορηγηθείσα ενεργότητα [mGy/MBq]
Επινεφρίδιο	0,0130
Εγκέφαλος	0,0125
Μαστοί	0,0074
Χοληδόχος κύστη	0,137
Γαστρεντερική οδός	
Κάτω παχύ έντερο	0,0351
Λεπτό έντερο	0,0314
Στομάχι	0,0116
Άνω παχύ έντερο	0,0382
Καρδιά	0,0139
Νεφροί	0,0238
Ήπαρ	0,0386
Πνεύμονες	0,0148
Μύες	0,00948
Ωοθήκες	0,0156
Πάγκρεας	0,0139
Ερυθρός μυελός	0,0122
Οστεογόνα κύτταρα	0,0148
Δέρμα	0,00689
Σπλήνας	0,0102
Όρχεις	0,00913
Θύμος	0,00892
Θυροειδής	0,00842
Ουροδόχος κύστη	0,0695
Μήτρα	0,0163
Υπόλοιπα όργανα	0,0110
Ενεργός δόση (mSv/MBq)	0,0193

Η ενεργός δόση που προκύπτει από τη χορήγηση μιας δόσης μέγιστης συνιστώμενης ενεργότητας 360 MBq για έναν ενήλικο με βάρος 70 kg είναι περίπου 7,0 mSv. Εάν πραγματοποιηθεί ταυτόχρονα τομογραφία CT ως μέρος της διαδικασίας PET, η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία θα αυξηθεί κατά ένα ποσό που εξαρτάται από τις ρυθμίσεις που χρησιμοποιούνται στη λήψη CT. Για μια χορηγούμενη ενεργότητα 360 MBq, η τυπική δόση ακτινοβολίας στο στοχευόμενο όργανο (εγκέφαλος) είναι 4,5 mGy.

Για μια χορηγούμενη ενεργότητα 360 MBq, οι τυπικές δόσεις ακτινοβολίας που δέχονται τα κρίσιμα όργανα, χοληδόχος κύστη, ουροδόχος κύστη, τοίχωμα άνω παχέος εντέρου, τοίχωμα κάτω παχέος εντέρου, τοίχωμα λεπτού εντέρου και ήπαρ, είναι 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy και 13,9 mGy, αντίστοιχα.

12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τρόπος παρασκευής

Η συσκευασία πρέπει να ελέγχεται πριν τη χρήση και η ενεργότητα να μετριέται με χρήση βαθμονομητή δόσης.

Οι αναρροφήσεις πρέπει να πραγματοποιούνται υπό άσηπτες συνθήκες. Τα φιαλίδια δεν πρέπει να ανοίγονται πριν την απολύμανση του σώματος εισχώρησης. Το διάλυμα πρέπει να αναρροφάται με χρήση σύριγγας μονής δόσης με ενσωματωμένη κατάλληλη προστατευτική θωράκιση και

αποστειρωμένη βελόνα μίας χρήσεως ή με χρήση αυτοματοποιημένου συστήματος εφαρμογής. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, εάν η ακεραιότητα του φιαλιδίου έχει διακυβευθεί.

Florbetaben (^{18}F) δεν πρέπει να αραιώνεται.

Η δόση χορηγείται μέσω αργής ενδοφλέβιας ένεσης εφόδου (6 sec/mL) ακολουθούμενης από έκπλυση με περίπου 10 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), προκειμένου να διασφαλιστεί η πλήρης χορήγηση της δόσης. Εάν ο ενέσιμος όγκος βρίσκεται στην περιοχή μεταξύ 0,5 και 1 mL, πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σύριγγες κατάλληλου μεγέθους (1 mL) και η σύριγγα πρέπει να εκπλύεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Βλ. παράγραφο 12.

Η ένεση florbetaben (^{18}F) πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια, έτσι ώστε να αποφεύγεται η ακτινοβολήση ως αποτέλεσμα τοπικής εξαγγείωσης, όπως και τα τεχνουργήματα εικόνας.

Έλεγχος ποιότητας

Το διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα ελεύθερα ορατών σωματιδίων.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.