

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neuraceq 300 MBq/mL roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dawkowanie

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Neuraceq jest przeznaczony do podawania dożylnego i do wielokrotnego dawkowania.

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

Produktu Neuraceq nie należy rozcieńczać.

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

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

Uzyskiwanie obrazu

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Indywidualne uzasadnienie korzyści/ryzyka

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Interpretacja obrazów po podaniu produktu Neuraceq

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

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

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

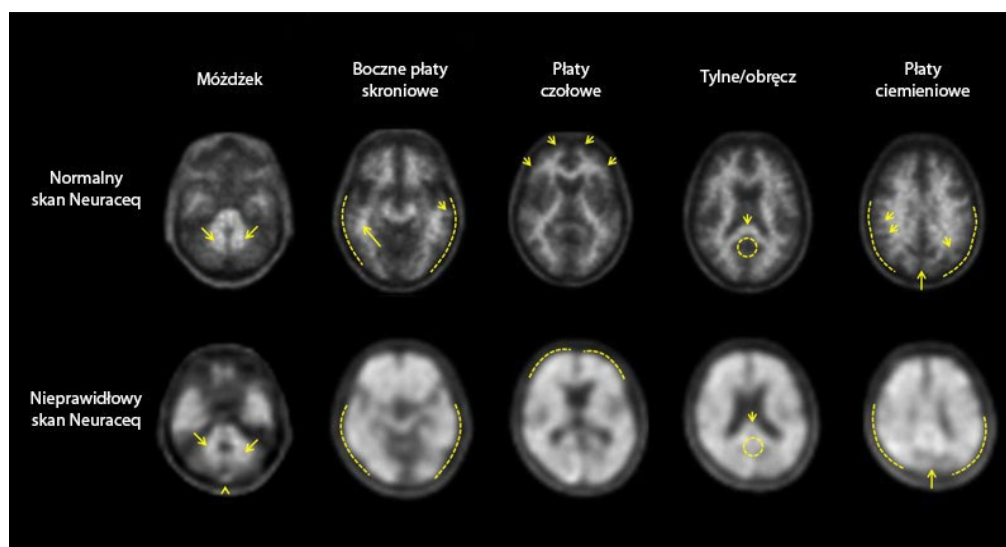
Interpretacja obrazów dokonywana jest wizualnie przez porównanie aktywności w korowej istocie szarej z aktywnością w sąsiedniej korowej istocie białej. Każdy z tych obszarów mózgu, boczne płaty skroniowe, czołowe i ciemieniowe oraz tylna kora zakrętu obręczy i przedklinek, powinien być systematycznie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

Tabela 1: Definicje miejscowego wychwyty znacznika korowego (RCTU)

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

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

Rysunek 1: Obrazy Neuraceq PET pokazujące przykłady ujemnego skanu PET z florbetabenem (^{18}F) (górny rząd) i dodatniego skanu (dolny skan).



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

Tabela 2: Definicje obciążenia mózgu płytkami amyloidowymi (BAPL)

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

Wykorzystanie informacji ilościowych jako uzupełnienie oceny wzrokowej

Informacje ilościowe generowane przez oprogramowanie do oceny ilościowej obrazów z oznakowaniem CE do ilościowego oznaczania amyloidu-beta PET można wykorzystać jako uzupełnienie interpretacji wzrokowej (patrz punkt 5.1). Użytkownicy oprogramowania z oznakowaniem CE powinni zostać przeszkoleni przez producenta i wykonywać analizę ilościową zgodnie z instrukcjami producenta, z uwzględnieniem kontroli jakości procesu ilościowego. Osoby dokonujące odczytu powinny przeprowadzić wzrokową interpretację obrazu, a następnie porównać wynik ilościowy z typowymi zakresami dla skanów z wynikiem ujemnym i dodatnim. Jeśli wartości ilościowe są niezgodne z oceną wzrokową, osoba dokonująca odczytu powinna wziąć pod uwagę następujące aspekty:

1. W stosownych przypadkach należy zbadać umiejscowienie obszaru zainteresowania (ang. region of interest, ROI) na obszarach istoty szarej mózgu bez uwzględnienia istotnych obszarów istoty białej lub płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). W ocenie ilościowej należy rozważyć potencjalny wpływ atrofii i powiększenia komórek.
2. W stosownych przypadkach należy przeanalizować obszar(y) zainteresowania (ROI) obszaru odniesienia, aby potwierdzić dopasowanie danego obszaru. Należy rozważyć potencjalny wpływ możliwych zaburzeń strukturalnych na wynik oceny ilościowej.

3. Należy zweryfikować podstawę dodatniego lub ujemnego wyniku oceny wzrokowej:
 - a. W przypadku dodatniego wyniku odczytu wzrokowego amyloidu i ujemnego oznaczenia ilościowego osoba dokonująca odczytu powinna rozważyć, czy odczyt wzrokowy może być oparty na retencji znacznika w regionach nieocenianych przez oprogramowanie wykorzystane do oceny ilościowej. Wychwył ogniskowy może również spowodować uzyskanie ujemnej oceny ilościowej, gdy oprogramowanie ocenia duży obszar. Silna atrofia może również prowadzić do zmniejszenia sygnału i ujemnych wyników ilościowych.
 - b. W przypadku ujemnego odczytu amyloidu i dodatniego wyniku oceny ilościowej amyloidu należy sprawdzić dokładne pozycjonowanie obszarów zainteresowania w regionach referencyjnych i korę, aby określić, czy istota biała jest objęta próbą, co może zwiększyć wartości w ramach oceny ilościowej.
4. Ostateczna interpretacja obrazu PET powinna opierać się na odczytach wzrokowych, przedstawionych w krokach od 1 do 3.

Ograniczenia stosowania

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

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

Skuteczność florbetabenu (^{18}F) w przewidywaniu rozwoju AD lub monitorowaniu reakcji na leczenie nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

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

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

Po zabiegu

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

Ostrzeżenia szczególne

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

Dawka 360 MBq tego leku podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 17 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. blood alcohol concentration, BAC) o około 2,9 mg/100 ml.

Dla porównania, u osoby dorosłej, pijącej kieliszek wina lub 500 ml piwa, stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/100 ml.

Jednoczesne podawanie z lekami zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej

zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

Środki ostrożności dotyczące zagrożenia dla środowiska patrz punkt 6.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji *in vivo*.

W testach wiązania radioligandów z wykorzystaniem szerokiego panelu zwierzęcych i ludzkich receptorów, kanałów jonowych i przekaźników żadne istotne wiązania nie zostały znalezione. Testy wiązania *in vitro* z zastosowaniem przeciwciał ukierunkowanych na amyloid nie wykazały żadnych interakcji, co jest zgodne z występowaniem odrębnych miejsc wiązania.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy florbetaben (^{18}F) przenika do mleka ludzkiego. Przed podaniem preparatu radiofarmaceutycznego matce, która karmi piersią, należy rozważyć możliwość wstrzymania podawania radionuklidu do momentu, kiedy matka przestanie karmić piersią, co jest najwłaściwszym wyborem przy podawaniu preparatów radiofarmaceutycznych, mając na uwadze wydzielanie substancji wykazującej aktywność w mleku. Jeśli podanie jest konieczne, karmienie piersią należy przerwać na 24 godziny, a odciągnięty pokarm wyrzucić.

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

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabela 3: Lista działań niepożądanych

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

Ekspozycja na promieniowanie jonizujące jest powiązana z wywoływaniem nowotworów i potencjalnym rozwojem wad wrodzonych. Jako że dawka skuteczna wynosi około 5,8 mSv, podczas

podania maksymalnej zalecanej aktywności 300 MBq florbetabenu (^{18}F) istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na niewielką ilość florbetabenu (^{18}F) w każdej dawce, przedawkowanie nie powinno powodować efektów farmakologicznych. W przypadku przedawkowania promieniowania, dawka zaabsorbowana przez pacjenta powinna być obniżona, gdy to możliwe, przez zwiększenie eliminacji izotopu promieniotwórczego z organizmu poprzez częste oddawanie moczu i defekację. Przydatne może być oszacowanie dawki skutecznej, która została zastosowana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

Skuteczność kliniczna

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

W analizie *post-hoc* czułość i swoistość większości wyników badań obrazowych PET wobec histopatologii w większej populacji (74 pacjentów) wyniosła 97,9% (95% CI: 93,8-100%) i 88,9% (95% CI: 77-100%).

Czułość i swoistość florbetabenu (^{18}F) w wykrywaniu obecności złogów beta-amyloidu została dodatkowo zbadana w jednym dodatkowym, zaślepionym badaniu, w którym inna grupa 5 elektronicznie przeszkolonych diagnostów interpretowała obrazy uzyskane od 54 pacjentów, a następnie przeprowadziła sekcję w badaniu kluczowym. Kryteria histopatologiczne nie pokrywały się z kryteriami CERAD. Wyniki były niższe od wyników uzyskanych w badaniu kluczowym: zakres czułości od 77,5% do 90%, a zakres swoistości między 62,5% a 85,7%. Zgodność między ocenianymi z wykorzystaniem wartości kappa Fleissa wahała się od 0,68 do 0,87. Porównując wyniki odczytu badania PET z oceną histopatologiczną u wszystkich pacjentów (tą samą co w oryginalnym badaniu kluczowym i analizie *post hoc*), w większości przypadków czułość wynosiła 100% (95% CI: 89,4–100%), a swoistość 71,4% (95% CI: 52,1–90,8%).

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

Dodatkowe wykorzystanie informacji ilościowych do interpretacji obrazu

Wiarygodność wykorzystywania informacji ilościowych jako uzupełnienia kontroli wzrokowej przeanalizowano w retrospektywnym badaniu klinicznym, oceniającym (i) efektywność diagnostyczną (tj. czułość i swoistość) oceny ilościowej skanów PET florbetabenu w porównaniu z potwierdzeniem histopatologicznym w wykrywaniu blaszek beta-amyloidu w mózgu u pacjentów u kresu życia (n=81) i młodych zdrowych uczestników bez zaburzeń poznawczych, stanowiących grupę kontrolną (n=10), oraz (ii) zgodność pomiędzy wzrokowym, większościowym odczytem pięciu niezależnych zaślepionych osób dokonujących odczytu i ilościową oceną skanów PET florbetabenu (n=386). Trzy pakiety oprogramowania z oznakowaniem CE, wykorzystujące cały mózdzek jako obszar odniesienia, były używane do oszacowania obciążenia amyloidu-beta za pomocą ustandaryzowanego współczynnika wartości wychwytu (Hermes Brass ver. 5.1.1, Neurocloud ver. 1.4) lub centiloidów (MIMneuro ver. 7.1.2). Wszystkie skany były poddawane kontroli jakości w celu zapewnienia prawidłowego pozycjonowania obszarów zainteresowania; przypadki, które nie przeszły kontroli jakości, zostały wykluczone z analizy (średnio 2,6% przypadków analizowanych za pomocą oprogramowania z oznakowaniem CE). Średnia czułość i swoistość w trzech pakietach z oznakowaniem CE amyloidu wynosiła odpowiednio 95,8±1,8% i 98,1±1,4%. Progi oznaczania ilościowego amyloidu zostały uzyskane z próbek z pośmiertnym potwierdzeniem statusu amyloidu w mózgu jako standard prawdziwości (z głównej klinicznej kohorty poddanej sekcji zwłok) przy użyciu analizy krzywej ROC (ang. receiver operating characteristics). W drugim zestawie danych zastosowano progi pochodne do klasyfikacji badanej kohorty i porównania binarnej oceny ilościowej i odczytu wzrokowego. W zestawieniu danych dotyczących jakości średnia zgodność pomiędzy odczytem wzrokowym a pakietami oprogramowania z oznakowaniem CE wynosiła 91,2±1,7% i 96,2±1,8% w podgrupie, w której grupa osób dokonujących odczytu oceniała skany w ten sam sposób.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

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

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

Wychwyty przez narządy

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

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

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

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

Eliminacja

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

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

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

Okres półtrwania

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

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Badania toksyczności reprodukcyjnej nie zostały przeprowadzone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Do 10 godzin od zakończenia syntezy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

Wielkość opakowania: jedna fiolka.

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

Ostrzeżenie ogólne

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

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

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lantheus Germany GmbH
Heidestraße 37-38
Berlin
10557
Niemcy
e-mail: gra@lantheus.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/906/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lutego 2014
Data przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11. DOZYMETRIA

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

Szacowane dawki promieniowania wchłonięte przez narządy są wymienione w Tabeli 4, dostarczając dane od zdrowych ochotników rasy białej (n=17). Obliczenia dozymetryczne dostosowano do osoby dorosłej (o masie ciała 70 kg).

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

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

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

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

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Sposób przygotowania

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

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

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

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

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

Kontrola jakości

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

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

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

ANNEX II

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

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

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

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

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

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

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Niemcy

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

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

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgia

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

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

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

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

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

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**METALOWE PUDEŁKO / POJEMNIK Z OSŁONĄ OŁOWIANĄ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Neuraceq 300 MBq/mL roztwór do wstrzykiwań
florbetaben (^{18}F)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Jedna wielodawkowa fiolka
Numer klienta

Aktywność: {XXX} MBq w {XX} mL

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

Objętość: [XX] mL

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Materiał radioaktywny

Curium PET France, Nancy, Francja

Curium PET France, Nîmes, Francja

Curium PET France, Paris, Francja

Curium PET France, Rennes, Francja

Curium PET France, Pessac, Francja

Alliance Medical RP Berlin GmbH, Niemcy

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

Alliance Medical RP GmbH, Niemcy

Curium Italy S.R.L., Monza, Włochy

Curium Italy S.R.L., Rome, Włochy

Curium Italy S.R.L., Udine, Włochy

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Austria

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgia

Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB, Barcelona, Hiszpania

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

Curium Pharma Ireland Limited, Dublin, Irlandia

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

Radboud Translational Medicine B.V., Nijmegen, Holandia

Karolinska University Hospital, Stockholm, Szwecja

8. TERMIN WAŻNOŚCI

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

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

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

lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lantheus Germany GmbH, Heidestraße 37-38, Berlin, 10557, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/906/001

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.>

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Nie dotyczy.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<Nie dotyczy.>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Neuraceq 300 MBq/mL roztwór do wstrzykiwań
florbetaben (^{18}F)
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: patrz opakowanie zewnętrzne

4. NUMER SERII

Lot:

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

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

6. INNE



Materiał radioaktywny

Curium PET France, Nancy, Francja

Curium PET France, Nîmes, Francja

Curium PET France, Paris, Francja

Curium PET France, Rennes, Francja

Curium PET France, Pessac, Francja

Alliance Medical RP Berlin GmbH, Niemcy

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

Alliance Medical RP GmbH, Niemcy

Curium Italy S.R.L., Monza, Włochy

Curium Italy S.R.L., Rome, Włochy

Curium Italy S.R.L., Udine, Włochy

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Austria

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgia

Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB, Barcelona, Hiszpania

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

Curium Pharma Ireland Limited, Dublin, Irlandia

Biokosmos S.A., Halkidiki, Grecja

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

Radboud Translational Medicine B.V., Nijmegen, Holandia

Karolinska University Hospital, Stockholm, Szwecja

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Neuraceq 300 MBq/mL roztwór do wstrzykiwań florbetaben (^{18}F)

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

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

Spis treści ulotki:

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

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

Preparat radiofarmaceutyczny przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Neuraceq zawiera substancję czynną florbetaben (^{18}F).

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

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

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Neuraceq

Kiedy nie stosować leku Neuraceq

- jeśli pacjent ma uczulenie na florbetaben(^{18}F) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

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

Dzieci i młodzież

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

Lek Neuraceq a inne leki

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

Ciąża i karmienie piersią

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

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

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

Neuraceq zawiera etanol i askorbinian sodu

- Ten lek zawiera do 1200 mg alkoholu (etanolu) w każdej dawce, co jest równoważne 17 mg /kg. Ilość alkoholu w dawce tego leku jest równoważna 30 ml piwa lub 12,5 ml wina.

Ilość alkoholu w tym leku prawdopodobnie nie będzie miała wpływu na dorosłych i młodzież, a jego działanie u dzieci prawdopodobnie nie będzie zauważalne. Może powodować pewne działanie u młodszych dzieci, na przykład uczucie senności.

Alkohol w tym leku może zmieniać działanie innych leków. Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Lek zawiera do 33 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej dawce. Odpowiada to 1,6 % maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek Neuraceq

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

Dawka

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

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

Podawanie produktu Neuraceq i przeprowadzenie zabiegu

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

Jedno wstrzyknięcie jest wystarczające do przeprowadzenia skanowania wymaganego przez lekarza.

Czas trwania zabiegu

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

Po podaniu produktu Neuraceq należy:

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki produktu Neuraceq

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

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

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

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

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

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Neuraceq

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Neuraceq

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

Jak wygląda lek Neuraceq i co zawiera opakowanie

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

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

Wielkość opakowania: 1 fiolka

Podmiot odpowiedzialny

Lantheus Germany GmbH
Heidestraße 37-38
Berlin
10557
Niemcy
e-mail: gra@lantheus.com

Wytwórca

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

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

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

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

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

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

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

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Niemcy

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

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

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgia

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki {miesiąc RRRR}.

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Pełna ChPL produktu Neuraceq jest dostępna na stronie internetowej podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: <https://neuraceq.com>, w celu zapewnienia fachowemu personelowi medycznemu pracownikom innych, dodatkowych, naukowych i praktycznych informacji dotyczących podawania i stosowania tego preparatu radiofarmaceutycznego.