

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neuraceq 300 MBq/ml injektionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 300 MBq florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) på datoen og tidspunktet for kalibrering.

Aktiviteten pr. ampul er 300-3000 MBq på datoen og tidspunktet for kalibrering.

Fluor ( $^{18}\text{F}$ ) henfalder til stabilt oxygen ( $^{18}\text{O}$ ) med en halveringstid på ca. 110 minutter ved at udsende en positronstråling på 634 keV efterfulgt af foton-annihilationsstråling på 511 keV.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder op til 1,2 g ethanol og op til 33 mg natrium pr. dosis (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs væske.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er udelukkende beregnet til diagnostisk brug.

Neuraceq er et radioaktivt lægemiddel, der er indiceret til PET-scanning (positronemissionstomografi) af densiteten af neuritisk  $\beta$ -amyloidplak i hjernen hos voksne patienter med kognitiv funktionsnedsættelse, der bedømmes for Alzheimers sygdom og andre årsager til kognitiv funktionsnedsættelse. Neuraceq skal bruges sammen med en klinisk evaluering.

En negativ scanning indikerer sparsom eller ingen plak, hvilket ikke stemmer overens med diagnosen Alzheimers sygdom. Se i pkt. 4.4 og 5.1 vedrørende begrænsninger i fortolkningen af positive scanninger.

### 4.2 Dosering og administration

PET-scanninger med florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) skal ordineres af klinikere med erfaring i klinisk behandling af neurodegenerative sygdomme.

Neuraceq-billeder må kun fortolkes af fagpersoner, der er oplært i at fortolke PET-billeder med florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ). Det anbefales at bruge et nyere samregistreret billede fra en CT- (computertomografi) eller MR-scanning (magnetisk resonans) af den aktuelle patient for at få et kombineret PET-CT- eller PET-MR-billede i tilfælde af usikkerhed om, hvor den grå substans og grænsen mellem grå/hvid substans befinder sig på PET-scanningen (se pkt. 4.4).

### Dosering

Den anbefalede aktivitet til en voksen er 300 MBq florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ). Den maksimale dosis bør ikke overstige 360 MBq og ikke ligge under 240 MBq på administrationstidspunktet. Den mængde Neuraceq, der skal injiceres, kan være 0,5-10 ml for at opnå en målaktivitet på 300 MBq på tidspunktet for den intravenøse administration.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Der anbefales ikke aldersbaseret dosisjustering.

#### *Nyre- og leverinsufficiens*

Den aktivitet, der skal administreres, skal nøje overvejes, da der er risiko for øget stråleeksponering hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Der er ikke udført ekstensive studier af dosisvariation og -justering med dette lægemiddel hos hverken normale eller særlige populationer. Farmakokinetikken af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens er ikke undersøgt.

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant anvendelse af Neuraceq hos børn.

### Administration

Neuraceq er til intravenøs anvendelse og til flerdosis.

Aktiviteten af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) skal måles med et dosimeter (dosiskalibrator) umiddelbart inden injektion.

Neuraceq må ikke fortyndes.

Dosis administreres som intravenøs, langsom bolusinjektion (6 sek./ml) efterfulgt af en gennemskylning med ca. 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at sikre indgift af hele dosen. Hvis injektionsvolumen ligger mellem 0,5 og 1 ml, må der kun anvendes sprøjter af passende størrelse (1 ml), og sprøjterne skal gennemskyllles med natriumchloridopløsning (se pkt. 12).

Injektion af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) skal være intravenøs for at undgå bestråling pga. lokal ekstravasation samt billedartefakter.

#### *Billedoptagelse*

Der skal optages et 20-minutters PET-billede begyndende ca. 90 minutter efter intravenøs injektion af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ).

Patienten skal ligge i rygleje med hovedet anbragt, så hjernen centrerer, inklusive cerebellum, i PET-scannerens synsfelt. Hovedbevægelser kan minimeres ved brug af tape eller anden fleksibel hovedfiksering. Rekonstruktion bør inkludere korrektion af attenuation med resulterende transaksiale pixelstørrelser på 2,0 og 3,0 mm.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Begrundelse for individuelt risk-benefit-forhold

Stråleeksponeringen skal begrundes med den sandsynlige fordel for hver patient. Den administrerede aktivitet skal i hvert tilfælde være så lav som rimelig muligt for at få de nødvendige, diagnostiske oplysninger.

##### Nyre- og leverinsufficiens

En nøje overvejelse af risk-benefit-forholdet er nødvendig for disse patienter, da der er risiko for øget stråleeksponering. Florbetaben (<sup>18</sup>F) udskilles primært gennem lever og galdeveje, og patienter med leverinsufficiens kan være udsat for øget stråleeksponering (se pkt. 4.2).

##### Pædiatrisk population

Se pkt. 4.2 eller 5.1 vedrørende information om anvendelse til børn.

##### Fortolkning af Neuraceq-billeder

Neuraceq-billeder må kun fortolkes af fagpersoner, der er oplært i at fortolke PET-billeder med florbetaben (<sup>18</sup>F). En negativ scanning indikerer sparsom eller ingen tæthed af kortikal  $\beta$ -amyloidplak. En positiv scanning indikerer moderat til udbredt tæthed. Der er set fejlfortolkning af billeder i estimering af tætheden af neuritisk  $\beta$ -amyloidplak i hjernen, herunder falsk negative og falsk positive.

PET-billeder læses i transaksial retning ved brug af en gråskala. Aflæseren skal sammenligne signalintensiteten i den kortikale grå substans med den maksimale signalintensitet i den hvide substans. Billederne bør gennemses på systematisk vis (figur 1), begyndende på niveau med cerebellum. Herefter rulles op gennem tindinge- og frontallapper, videre til posterior cingulate cortex og precuneus området, og endelig til isselappen.

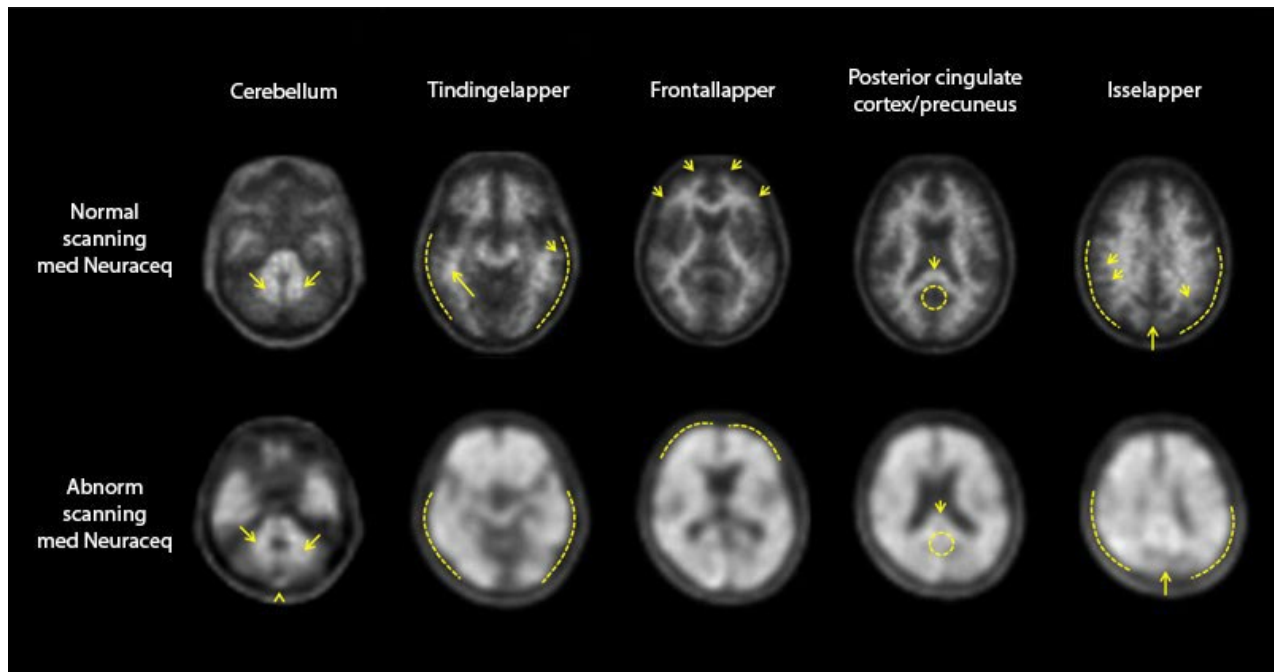
Billederne fortolkes visuelt ved at sammenligne aktiviteten i den kortikale grå substans med aktiviteten i den tilstødende, kortikale hvide substans. Hvert af disse områder i hjernen, tindingelapper, frontallapper, posterior cingulate, precuneus og isselapper, skal vurderes visuelt på systematisk vis og scores i henhold til RCTU-skalaen (skala for optagelse af sporstof i kortikale områder) (Skema 1).

##### **Skema 1: Definitioner på optagelse af sporstof i kortikale områder (RCTU)**

<b>RCTU-score</b>	<b>Forhold til vurdering</b>
1 (Ingen optagelse af sporstof)	Optagelse af sporstoffet (dvs. signalintensiteten) i den grå substans i området er lavere end i den hvide substans.
2 (Moderat optagelse af sporstof)	Mindre område(r) med optagelse af sporstof er lige så stort eller større end i den hvide substans: Udvider sig ud over randen på den hvide substans til den ydre kortikale margin, omfattende størstedelen af snittene inden for det pågældende område.
3 (Udtalt optagelse af sporstof)	Et stort sammenhængende område med optagelse af sporstof er lige så stort eller større end i den hvide substans og udvider sig ud over randen på den hvide substans til den ydre kortikale margin, omfattende hele området, inklusive størstedelen af snittene inden for det pågældende område.

Bemærk: En score for optagelse af sporstof i cortex kræver, at fundet skal være til stede i størstedelen af snittene inden for det pågældende område.

**Figur 1: Neuraceq PET-cases viser eksempler på en negativ florbetaben (<sup>18</sup>F) PET-scanning (øverste række) og en positiv scanning (nederste række).**



Den samlede afgørelse for den visuelle vurdering af PET-scanningen baseres på den individuelle patient og på et binært resultat som "positiv" eller "negativ". En patient klassificeres som "amyloid-positiv" eller "amyloid-negativ" baseret på BAPL-skalaen (mængde amyloidplak i hjernen) (skema 2), der er afledt af RCTU-skalaen for de fire hjerneområder (skema 1).

**Skema 2: Definitioner på mængde amyloidplak i hjernen (BAPL)**

Vurdering	BAPL-score		Regel for vurdering
Negativ scanning	1	Scanning <b>uden</b> aflejring af beta-amyloid	RCTU-score 1 i hvert af de 4 hjerneområder (tindingelapper, frontallapper, posterior cingulate cortex/precuneus, isselapper)
	2	Scanning med <b>moderat</b> aflejring af beta-amyloid	RCTU-score 2 i et eller alle af de 4 hjerneområder og ingen score 3 i disse 4 områder
Positiv scanning	3	Scanning med <b>udtalt</b> aflejring af beta-amyloid	RCTU-score 3 i mindst et af de 4 hjerneområder

Brug af kvantitative oplysninger som et supplement til visuel vurdering

Kvantitative oplysninger genereret af CE-mærket billedkvantiteringssoftware til kvantificering af amyloid-beta PET-scanninger kan anvendes som et supplement til visuel fortolkning (se pkt. 5.1). Brugere af CE-mærket software skal være uddannet af producenten og udføre kvantificering i henhold til producentens anvisninger, herunder kvalitetskontrol af den kvantitative proces. Læserne skal visuelt fortolke scanningen og derefter sammenligne kvantiteringsresultatet med typiske områder for negative og positive scanninger. Hvis kvantiteringsværdierne ikke stemmer overens med den visuelle vurdering, skal læseren gennemgå følgende aspekter:

1. Når det er relevant, skal interesseområdet (ROI) placering på områder med grå hjernemasse, uden at inkludere signifikante områder af den hvide hjernemasse eller CSF, undersøges. Den potentielle indvirkning af atrofi og ventrikulær forstørrelse på kvantitering bør overvejes.
2. Placeringen af referenceområde-ROI'er, når det er relevant, skal undersøges for at bekræfte områdets tilpasning. Den potentielle indvirkning af mulige strukturelle abnormiteter på kvantitering bør overvejes.
3. Grundlaget for at foretage en visuel positiv eller negativ bestemmelse skal gennemgås:
  - a. I tilfælde af en amyloid positiv indledende visuel aflæsning og negativ kvantitering skal læseren overveje, om den positive visuelle fortolkning kan være baseret på sporstofretention i områder, der ikke er vurderet af den kvantitative software. En fokal optagelse kan også give en negativ kvantitering, når softwaren vurderer et stort område. Svær atrofi kan også føre til en reduktion af signal og negative kvantitative resultater.
  - b. I tilfælde af en amyloid negativ indledende visuel aflæsning og en amyloid positiv kvantitering skal den nøjagtige placering af ROI'er i referenceområder og cortex kontrolleres for at bestemme, om der tages prøver af hvid hjernemasse, hvilket kan øge kvantiteringsværdierne.
4. En endelig fortolkning af PET-billedet skal være baseret på den visuelle aflæsning efter udførelse af gennemgangen i trin 1 til 3.

#### Begrænsninger for brug

En positiv scanning kan ikke være eneste grundlag for at diagnosticere Alzheimers eller en anden kognitiv sygdom, eftersom der kan være aflejring af neuritisk plak i den grå substans hos ældre uden symptomer og ved visse neurodegenerative demenssygdomme (Alzheimers sygdom, Lewy body demens, demens ved Parkinsons sygdom).

Se pkt. 5.1 vedrørende begrænsninger for brug hos patienter med mild kognitiv funktionsnedsættelse.

Florbetabens ( $^{18}\text{F}$ ) effektivitet i at kunne forudsige udvikling af Alzheimers sygdom eller overvåge reaktion på behandling er ikke fastsat (se pkt. 5.1).

Visse scanninger kan være vanskelige at fortolke pga. billedstøj, atrofi med fortyndet kortikalt bånd eller slørede billeder, hvilket kan føre til fejlfortolkning. I tilfælde hvor der er usikkerhed om placeringen af den grå substans og af grænsen mellem den grå/hvide substans på PET-scanningen, og der foreligger et nyligt samregistreret CT- eller MR-billede, bør fortolkeren undersøge det kombinerede PET/CT- eller PET/MR-billede for at klargøre forholdet mellem radioaktivitet på PET-billedet og anatomen af den grå substans.

I visse tilfælde er der set øget optagelse i ekstracerebrale strukturer såsom ansigt, hovedbund og knogle. Af og til kan der ses restaktivitet i den midsagittale sinus (se pkt. 5.2).

#### Efter proceduren

Tæt kontakt med spædbørn og gravide kvinder skal begrænses i løbet af de første 24 timer efter injektionen.

#### Særlige advarsler

Dette lægemiddel indeholder op til 33 mg natrium pr. dosis, svarende til 1,6 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

En dosis på 360 MBq af dette lægemiddel givet til en voksen, der vejer 70 kg resulterer i en eksponering for ethanol på op til 17 mg/kg, hvilket kan forårsage en stigning i koncentrationen af ethanol i blodet på ca. 2,9 mg/100 ml.

Til sammenligning antages stigningen i koncentrationen af ethanol i blodet at være ca. 50 mg/100 ml for en voksen, der drikker et glas vin eller 500 ml øl.

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder fx propylenglycol eller ethanol kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet. Se pkt. 6.6 vedrørende miljörisici.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført in vivo interaktionsundersøgelser.

I analyser af radioligand binding, hvor der blev anvendt et bredt panel af receptorer, ionkanaler og transportere fra dyr og mennesker, blev der ikke fundet nogen signifikant binding.

In vitro-studier med brug af humane levermikrosomer indikerede ikke noget potentiale for at hæmme cytokrom P450-enzymet.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder

Hvis der skal administreres radioaktive lægemidler til en kvinde i den fertile alder, er det vigtigt at afgøre, om kvinden er gravid. Alle kvinder, der har sprunget en menstruation over, skal antages at være gravide, indtil det modsatte er bevist. Hvis der er tvivl om en mulig graviditet (hvis kvinden har sprunget en menstruation over, hvis menstruationen er uregelmæssig osv.), skal patienten tilbydes en anden teknik uden brug af ioniserende stråling (hvis en sådan forefindes).

##### Graviditet

Radionuklide procedurer, der udføres på en gravid kvinde, udsætter også fosteret for stråling. Der bør derfor kun udføres essentielle undersøgelser under graviditet, i tilfælde hvor den sandsynlige fordel i høj grad overstiger risikoen for moderen og fosteret.

Der er ikke udført studier af gravide kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg for at undersøge virkningen af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) på reproduktionsevnen (se pkt. 5.3).

##### Amning

Det vides ikke, om florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) udskilles i human mælk. Inden administration af radioaktive lægemidler til kvinder, der ammer, skal det overvejes at udsætte administration af radionuklidet, indtil moderen har stoppet amningen. Det mest passende valg af radioaktivt lægemiddel skal også overvejes, hvor det skal tages i betragtning, at der udskilles aktivitet i brystmælken. Hvis det anses som nødvendigt at administrere lægemidlet, bør amning afbrydes i 24 timer, og den udpumpede mælk skal kasseres.

Tæt kontakt med spædbørn skal begrænses i løbet af de første 24 timer efter injektionen.

##### Fertilitet

Der er ikke udført studier af fertilitetsevnen.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Neuraceq påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den samlede sikkerhedsprofil for Neuraceq er baseret på data fra 1.295 administrationer af Neuraceq til 1.077 personer og 12 personer, der fik vehikel. Gentagen dosering hvert år viste, at der ikke var nogen forskel i sikkerhedsprofilen efter første, anden og tredje dosis.

Table over bivirkninger Bivirkningerne er anført efter hyppighed i henhold til følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende sværhedsgrad.

### Skema 3: Liste over bivirkninger

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet		Neuralgi Hovedpine Brændende fornemmelse Tremor
Vaskulære sygdomme		Hypotension Blussen Hæmatom
Mave-tarm-kanalen		Diaré Kvalme
Lever og galdeveje		Unormal leverfunktion
Hud og subkutane væv		Toksisk hududslæt Udslæt Hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv		Smerter i ekstremitet Ubehag i ekstremitet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter på injektionsstedet Erytem på injektionsstedet/på anvendelsesstedet	Pyreksi Træthed Hedeture Smerter på indstiksstedet i karret Smerter på kateterstedet Hæmatom på injektionsstedet Irritation på injektionsstedet Reaktion på indstiksstedet Ubehag på injektionsstedet Varmefølelse på injektionsstedet
Undersøgelser		Forhøjet creatinin i blodet

Udsættelse for ioniserende stråling er forbundet med cancerinduktion og potentiale for udvikling af arvelige defekter. Da den effektive dosis er ca. 5,8 mSv, når den maksimale anbefalede aktivitet på 300 MBq fluorbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) administreres, forventes disse bivirkninger at forekomme ved lav sandsynlighed.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).



## 4.9 Overdosering

Grundet den lille mængde florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) i hver dosis forventes overdosering ikke at resultere i farmakologisk virkning. I tilfælde af administration af en overdosis stråling bør den dosis, som patienten har absorberet, reduceres så vidt muligt ved at øge eliminationen af radionuklidet fra kroppen ved hyppig miktion og tarmudtømmning. Det kan være nyttigt at estimere den anvendte effektive dosis.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diagnostiske radioaktive lægemidler, centralnervesystemet, ATC-kode: V09AX06

#### Virkningsmekanisme

Florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) binder sig til neuritisk  $\beta$ -amyloidplak i hjernen. In vitro viser florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) nanomolær bindingsaffinitet til syntetisk  $\beta$ -amyloidfibriller og til hjernehomogenat ved Alzheimers sygdom. Derudover blev bindingen af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) til  $\beta$ -amyloidplak i Alzheimers post mortem-hjerneobduktion påvist ved autoradiografi og understøttet af hhv. immunhistokemi eller Bielschowsky-farvning.

In vivo blev kvantitativ korrelation ikke vurderet hos døende patienter mellem florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) - optagelse i den kortikale grå substans og aflejring af beta-amyloidplak i obduktionsprøver. Bindingen in vivo af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) til andre amyloidstrukturer eller andre hjernestrukturer eller receptorer kendes ikke.

#### Farmakodynamisk virkning

Ved de lave kemiske koncentrationer, der findes i Neuraceq, har florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) ikke nogen detekterbar, farmakodynamisk aktivitet.

I gennemførte kliniske forsøg blev florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) målt kvantitativt i 7 prædefinerede kortikale hjerneområder (frontal, parietal, lateral og medial temporal, occipital, caudatus, posterior cingulate/precuneus cortex og anterior gyrus cinguli) og cortex cerebelli ved brug af standardiserede optagelsesværdier (SUV). Kortikale SUV-ratioer (SUVR, i forhold til cortex cerebelli) er højere hos Alzheimer-patienter sammenlignet med hos raske frivillige forsøgspersoner.

#### Klinisk virkning

Et pivotalstudie af 31 døende patienter søgte at etablere Neuraceqs diagnostiske ydeevne af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) i forhold til at detektere tætheden af kortikal, neuritisk plak (ingen eller lidt kontra moderat eller udbredt) som fastlagt i CERAD-kriterierne. Resultaterne af PET-scanningerne blev sammenlignet med den maksimale tæthed af neuritisk plak målt i snit af midt frontal, gyrus, superiore og midttemporale gyri, inferiore isselap, hippocampus og andre hjerneområder under obduktion af patienten. Forsøgspersonernes kognitive status kunne ikke bestemmes i pålidelig grad. For alle 31 forsøgspersoner resulterede en blindet, visuel aflæsning af de individuelle PET-scanninger foretaget af 3 blandede aflæsere i en flertalsaflæsningssensitivitet på 100 % (95 % KI: 80,5-100 %) og specificitet på 85,7 % (95 % KI: 67,4-100 %). I en post hoc-analyse var flertalsaflæsningssensitiviteten og specificiteten for de visuelle, individuelle PET-aflæsninger kontra histopatologien for en større population (74 patienter) 97,9 % (95 % KI: 93,8-100 %) og 88,9 % (95 % KI: 77-100 %).

Sensitivitet og specificitet for at estimere beta-amyloidaflejring af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) blev yderligere undersøgt i endnu et studie, hvor en anden gruppe på 5 elektronisk træned, blandede aflæsere fortolkede billederne fra 54 forsøgspersoner efterfulgt af obduktion i pivotalstudiet. De

histopatologiske kriterier stemte ikke overens med CERAD-kriterierne. Resultaterne var lavere end de resultater, der blev opnået i pivotalstudiet: Sensitiviteten lå mellem 77,5 og 90 %, og specificiteten mellem 62,5 og 85,7 %. Overensstemmelsen mellem aflæserne ved brug af Fleiss' kappaværdier lå mellem 0,68 og 0,87. Ved sammenligning af resultaterne af PET-scanning med den histopatologiske vurdering foretaget for alle forsøgspersoner (samme som anvendt i det oprindelige pivotalstudie og post-hoc analysen af det), var aflæsningssensitivitet og -specificitet for størstedelen hhv. 100 % (95 % KI: 89,4-100 %) og 71,4 % (95 % KI: 52,1-90,8 %).

I et longitudinelt studie fik 45 forsøgspersoner, som var klinisk diagnosticeret med mild kognitiv funktionsnedsættelse (MCI, "mild cognitive impairment"), florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) PET-scanninger ved baseline og blev kontrolleret i 24 måneder for at evaluere forholdet mellem billeddiagnostik med florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) og ændringer i diagnosestatus. 29 (64,4 %) af MCI-patienterne var positive for florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) PET-scanning. Efter 24 måneders kontrol blev 19 (42,2 %) konverteret til klinisk Alzheimers sygdom. Ud af de 29 MCI-patienter med en positiv PET-scanning blev 19 (65,5 %) klassificeret klinisk som konverteret til klinisk Alzheimers sygdom efter 24 måneder, sammenlignet med 0 (0 %) af de 16 patienter med en negativ scanning. Sensitiviteten af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) scanninger, der viser MCI-konverteringsraten hos 19 konverterede patienter, var 100 %, specificiteten for de 26 ikke-konverterede var 61,5 % (95 % KI: 42,8-80,2 %), og sandynlighedsratioen for positive var 2,60 (1,60-4,23). Designet af dette studie muliggør ikke estimering af risikoen for MCI-progression til klinisk Alzheimers sygdom.

#### Supplerende brug af kvantitative oplysninger til billedfortolkning

Pålideligheden af at bruge kvantitative oplysninger som et supplement til visuel inspektion blev analyseret i et retrospektivt klinisk forsøg, der vurderede (i) den diagnostiske ydeevne (dvs., sensitivitet og specificitet) for den kvantitative vurdering af florbetaben PET-scanninger i forhold til den histopatologiske bekræftelse ved detektion af beta-amyloid neuritiske plaques i hjernen hos patienter med end-of-life (n=81) og unge kognitivt normale sunde kontroller (n=10) og (ii) konkordans mellem synsmajoriteten aflæst af fem uafhængige blinde aflæsere og kvantitativ vurdering af florbetaben PET-scanninger (n=386). Tre CE-mærkede softwarepakker, der bruger hele cerebellum som referenceområde, blev brugt til at estimere amyloid-betabelastning med standardiserede optagelsesværdiforhold (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) eller centiloider (MIMneuro v.7.1.2). Alle scanninger blev kvalitetskontrolleret for at sikre korrekt placering af interesseområder. Tilfælde, der ikke bestod kvalitetskontrol, blev udelukket fra analysen (i gennemsnit 2,6 % af de tilfælde, der blev analyseret med CE-mærket software). Middelfølsomheden og specificiteten i tre CE-mærkede amyloidkvantiteringssoftwarepakker var henholdsvis  $95,8 \pm 1,8$  % og  $98,1 \pm 1,4$  %. Tærskelværdierne for amyloid kvantitering blev udledt af prøver med post-mortem bekræftelse af hjernens amyloidstatus som standarden for sandfærdighed (fra pivotal klinisk obduktionskohorte) ved hjælp af ROC-kurveanalyse (receiver operating characteristics). I et andet datasæt blev de afledte tærskler anvendt til at kategorisere en testkohorte og til at sammenligne den binære kvantitative vurdering og visuelle aflæsning. I et kvalitetskontrolleret datasæt var den gennemsnitlige overensstemmelse mellem visuel aflæsning og de CE-mærkede softwarepakker  $91,2 \pm 1,7$  % og  $96,2 \pm 1,8$  % i et delset, hvor en gruppe af aflæsere havde konsensus i den visuelle vurdering, dvs. alle aflæsere vurderede scanningerne på samme måde.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) i alle undergrupper af den pædiatriske population, da den sygdom eller tilstand i den godkendte indikation kun forekommer i den voksne population, og det specifikke lægemiddel ikke udviser signifikant terapeutisk fordel i forhold til eksisterende behandlinger til pædiatriske patienter (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Fordeling

Efter intravenøs bolusinjektion opnås en radioaktiv koncentration på 2-3 % injiceret dosis/l i arterielt plasma 10 minutter efter injektion.

Florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) bindes i høj grad til plasmaproteiner (>98,5 %).

### Organoptagelse

Optagelse af radioaktivitet i hjernen sker hurtigt og når ca. 6 % af den injicerede radioaktivitet 10 min. efter injektion.

Raske kontrolpersoner viser relativt lave niveauer af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) retention i cortex. Det højeste optagelsesniveau sker i hjernebroen og andre områder i den hvide substans. Hos Alzheimer-forsøgspersoner viser de kortikale og striatale områder signifikant højere optagelse sammenlignet med hos kontrolpersoner. Hos Alzheimer-forsøgspersoner er der ligesom hos kontrolpersoner højere retention i hjernebroen og andre områder i den hvide substans.

I visse tilfælde er der også set optagelse i ekstracerebrale strukturer som f.eks. ansigt, hovedbund og knogle. Årsagen til denne ophobning kendes ikke, men det kan måske skyldes ophobning af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) eller en af dens radioaktive metabolitter, eller radioaktivitet i blodet. Restaktivitet i midtsagittale sinus kan nogle gange ses, sandsynligvis pga. tilstedeværelsen af sporstof i det poolede blod.

Det biofysiske grundlag for retention af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) i den hvide substans i den levende menneskehjerne kan ikke forklares definitivt. Hypotesen er, at uspecificeret binding af det radioaktive lægemiddel til den lipidholdige myelinskede kan bidrage til retention i den hvide substans.

### Elimination

Florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) elimineres fra plasma hos Alzheimer-patienter med en gennemsnitlig, biologisk halveringstid på ca. 1 time. Der kunne ikke måles nogen radioaktivitet i blodet ca. 4 timer efter injektion.

Baseret på in vitro-undersøgelser omsættes florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) hovedsageligt af CYP2J2 og CYP4F2. 12 timer efter injektion er op til ca. 30 % af den injicerede radioaktivitet udskilt med urin.

Tidspunkter efter den tidsramme gav ikke mulighed for yderligere kvantificering af aktiviteten i urin.

### Halveringstid

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

12 timer efter injektion er 98,93 % af aktiviteten henfaldet, og 24 timer efter injektion er 99,99 % af aktiviteten henfaldet.

### Nyre-/leverinsufficiens

Farmakokinetikken hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens er ikke undersøgt.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ikke-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkle og gentagne doser og genotoksicitet. Den potentielle toksicitet ved 28 dages gentagen intravenøs injektion af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) blev undersøgt hos rotter og hunde, og NOAEL blev fundet at være mindst 20 gange højere end den maksimale, humane dosis.

Der er ikke udført vedvarende undersøgelser eller karcinogenicitetsundersøgelser, eftersom lægemidlet ikke er beregnet til regelmæssig eller kontinuerlig administration.

Der er ikke udført undersøgelser af reproduktionstoksiciteten.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Ascorbinsyre  
Ethanol, vandfri  
Macrogol 400  
Natriumascorbat (til justering af pH-værdien)  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

Op til 10 timer efter endt syntese.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.  
Radioaktive lægemidler skal opbevares i henhold til nationale bestemmelser for radioaktive materialer.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløs 15 ml type I hætteglas af glas med chlorbutylgummiprop og aluminiumforsegling.

Hver flerdosis ampul indeholder 1 til 10 ml væske, svarende til 300 til 3000 MBq på datoen og tidspunktet for kalibrering (ToC).

Forskelle i fremstillingsprocessen kan resultere i, at nogle ampuller distribueres med punkterede gummipropper.

Pakningsstørrelse: En ampul.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

#### Generel advarsel

Radioaktive lægemidler må kun modtages, anvendes og administreres af autoriserede personer i dertil beregnede kliniske omgivelser. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse er underlagt bestemmelser og/eller licenser udstedt af det relevante myndighedsorgan.

Radioaktive lægemidler skal forberedes, så kravene til både strålingssikkerhed og farmaceutisk kvalitet overholdes. Passende aseptiske forsigtighedsregler skal overholdes.

I tilfælde af risiko for at ampullen er beskadiget, må den ikke bruges.

Administrationsproceduren skal udføres på en måde, der minimerer risiko for kontamination af lægemidlet og bestråling af operatøren. Tilstrækkelig afdækning er obligatorisk.

Administration af radioaktive lægemidler medfører en risiko for andre personer (herunder gravide kvinder blandt sundhedspersonalet) for ekstern stråling eller kontamination fra spild af urin, opkast, osv. Derfor skal forsigtighedsregler for strålebeskyttelse overholdes i overensstemmelse med nationale bestemmelser.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/906/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. februar 2014

Dato for seneste fornyelse: 20. november 2018

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

## **11. DOSIMETRI**

Skemaet nedenfor viser dosimetrien, beregnet ved brug af OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment) softwaren.

De stråledoser, der estimeres at blive absorberet af organer, er anført i Skema 4, der indeholder data fra raske, hvide frivillige (n=17). Dosimetriberegningerne blev tilpasset den voksne model (med en legemsvægt på 70 kg).

**Skema 4: Estimeret stråledosis absorberet fra intravenøs injektion af Neuraceq hos hvide forsøgspersoner**

<b>Organ</b>	<b>Dosis absorberet pr. administreret aktivitet [mGy/MBq]</b>
Binyrer	0,0130
Hjerne	0,0125
Bryster	0,0074
Galdeblære	0,137
Mave-tarm-kanal	
Nedre tyktarm	0,0351
Tyndtarm	0,0314
Mave	0,0116
Øvre tyktarm	0,0382
Hjerte	0,0139
Nyrer	0,0238
Lever	0,0386
Lunger	0,0148
Muskler	0,00948
Ovarier	0,0156
Pancreas	0,0139
Rød knoglemarv	0,0122
Osteogene celler	0,0148
Hud	0,00689
Milt	0,0102
Testes	0,00913
Tymus	0,00892
Thyroidea	0,00842
Blære	0,0695
Uterus	0,0163
Resterende organer	0,0110
<b>Virksom dosis (mSv/MBq)</b>	<b>0,0193</b>

Den effektive dosis ved administration af en maksimal anbefalet aktivitet på 360 MBq til en voksen, der vejer 70 kg, er ca. 7,0 mSv. Hvis der samtidigt udføres en CT-scanning som del af PET-proceduren, vil udsættelse for ioniserende stråling øges med en mængde, der afhænger af de indstillinger, der anvendes til CT-optagelsen. Ved en administreret aktivitet på 360 MBq er den typiske stråledosis for målorganet (hjernen) 4,5 mGy.

Ved en administreret aktivitet på 360 MBq er den typiske stråledosis, der leveres til de livsvigtige organer, galdeblære, blære, væggen i øvre tyktarm, væggen i nedre tyktarm, tyndtarm og lever hhv. 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy og 13,9 mGy.

## **12. VEJLEDNING I FORBEREDELSE AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER**

### Forberedelse

Pakningen skal efterses inden brug, og aktiviteten skal måles med et dosimeter.

Lægemidlet skal trækkes ud under aseptiske forhold. Ampullen må ikke åbnes, før proppen er desinficeret, væsken skal trækkes ud gennem proppen med en enkelt-dosisprøjte med egnet, beskyttende afskærmning og en steril engangskanyle, eller ved anvendelse af et godkendt, automatisk injektionssystem. I tilfælde af risiko for at ampullen er beskadiget, må produktet ikke bruges. Florbetaben (<sup>18</sup>F) skal ikke fortyndes.

Dosis administreres som intravenøs, langsom bolusinjektion (6 sek/ml) efterfulgt af en gennemskylning med ca. 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion for at sikre, at hele dosen indgives. Hvis injektionsvolumen er mellem 0,5 og 1 ml, må der kun anvendes sprøjter af passende størrelse (1 ml), og sprøjterne skal gennemskylles med natriumchloridopløsning.

Injektion af florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) skal være intravenøs for at undgå irritation som resultat af lokal ekstravasation, samt for at undgå billedartefakter.

#### Kvalitetskontrol

Væsken skal efterses visuelt inden brug. Der må kun anvendes klar væske uden synlige partikler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



## A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

BV Cyclotron VU  
De Boelelaan 1081  
1081 HV Amsterdam  
Holland

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

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

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

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

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

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

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

Alliance Medical RP GmbH  
Spessartstr. 9  
53119 Bonn  
Tyskland

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

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

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA  
Avenue Hippocrate 10 bte 1527  
1200 Brussels  
Belgien

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

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

#### **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

#### **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

#### **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der

kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden markedsføring i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen godkende det endelige uddannelsesprogram sammen med den nationale relevante myndighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal efter drøftelse og godkendelse med den nationale relevante myndighed i hvert medlemsland, hvor Neuraceq markedsføres, sikre, ved godkendelse og efter godkendelse, at alle læger, der forventes at bruge Neuraceq, har adgang til et uddannelsesprogram for at sikre nøjagtig og pålidelig fortolkning af PET-billederne.

Uddannelsesprogrammet skal indeholde følgende hovedelementer:

- Information om amyloid patologi ved Alzheimers sygdom
- Relevant information om Neuraceq som PET sporingsstof for  $\beta$ -amyloid, inklusive den godkendte indikation ifølge produktresuméet, begrænsninger for anvendelse af Neuraceq, fortolkningsfejl, sikkerhedsinformation og resultaterne af kliniske forsøg, der informerer om den diagnostiske anvendelse af Neuraceq
- Gennemgang af kriterierne for aflæsning af PET-scanningen, inklusive metode for billedgennemgang, kriterier for fortolkning og billeder, der viser aflæsningsmetoden
- Uddannelsesmateriale bør inkludere Neuraceq PET-scanningscases med korrekt fortolkning af PET-scanningen foretaget af en erfaren aflæser af Neuraceq-PET-scanninger til selvevaluering og en selvqualificerende procedure, der skal tilbydes hver person i oplæring. Oplæringen skal inkludere et tilstrækkeligt antal klart positive og negative cases samt cases på mellemniveau. Cases bør være histopatologisk bekræftede, hvis det er muligt.
- Instruktørernes ekspertise og kvalifikation skal sikres.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**METALKASSE/BEHOLDER TIL AFSKÆRMNING AF BLY**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neuraceq 300 MBq/ml injektionsvæske, opløsning  
florbetaben (<sup>18</sup>F)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 300 MBq florbetaben (<sup>18</sup>F) på datoen og tidspunktet for kalibrering.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Ascorbinsyre, ethanol, vandfrit, macrogol 400, natriumascorbat (til justering af pH-værdien), vand til injektionsvæske.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning  
1 Flerdosis hætteglas  
Kundenr.

Aktivitet: {XXX} MBq i {XX} ml

ToC: {DD/MM/ÅÅÅÅ}kl. {XX}:{XX} {tidszone}

Volumen: {XX} ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**



Radioaktivt materiale.

BV Cyclotron VU, Holland

Curium PET France, Nancy, Frankrig

Curium PET France, Nîmes, Frankrig

Curium PET France, Paris, Frankrig

Curium PET France, Rennes, Frankrig

Curium PET France, Pessac, Frankrig

Alliance Medical RP Berlin GmbH, Tyskland

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

Alliance Medical RP GmbH, Tyskland

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Østrig

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgien

Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB, Barcelona, Spanien

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

Curium Pharma Ireland Limited, Dublin, Irland

Biokosmos S.A., Halkidiki, Grækenland

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

Radboud Translational Medicine B.V., Nijmegen, Holland

## 8. UDLØBSDATO

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ}kl.{XX}:{XX}{tidszone}

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod ioniserende stråling (blyafskærmning).



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/906/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

<Fritaget fra krav om blindeskrift>

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Ikke relevant.>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<Ikke relevant.>

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Ampul**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Neuraceq 300 MBq/ml injektionsvæske, opløsning  
florbetaben (<sup>18</sup>F)  
Intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP: ToC + 6 t

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

Akt.: ≤ 3000 MBq Ved ToC (se ydre emballage)

**6. ANDET**



Radioaktivt materiale

BV Cyclotron VU, Holland

Curium PET France, Nancy, Frankrig

Curium PET France, Nîmes, Frankrig

Curium PET France, Paris, Frankrig

Curium PET France, Rennes, Frankrig

Curium PET France, Pessac, Frankrig

Alliance Medical RP Berlin GmbH, Tyskland

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

Alliance Medical RP GmbH, Tyskland

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Østrig

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgien

Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB, Barcelona, Spanien

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

Curium Pharma Ireland Limited, Dublin, Irland

Biokosmos S.A., Halkidiki, Grækenland

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

Radboud Translational Medicine B.V., Nijmegen, Holland

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Neuraceq 300 MBq/ml injektionsvæske, opløsning florbetaben (<sup>18</sup>F)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen i nuklearmedicin, som vil overvåge proceduren, hvis du har yderligere spørgsmål.
- Kontakt lægen i nuklearmedicin, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Neuraceq
3. Sådan bruges Neuraceq
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### 1. Virkning og anvendelse

Dette lægemiddel er radioaktivt og er kun beregnet til diagnostisk brug.

Neuraceq indeholder det aktive stof florbetaben (<sup>18</sup>F).

Neuraceq gives til mennesker med hukommelsesproblemer, så læger kan udføre en hjernescanning, der kaldes en PET-scanning. En Neuraceq PET-scanning kan sammen med andre hjernefunktionsundersøgelser hjælpe lægen med at afgøre, om du har  $\beta$ -amyloidplak i hjernen eller ej. Lægemidlet er kun beregnet til voksne.

Du bør drøfte resultaterne af undersøgelsen med den læge, der har ordineret scanningen.

Brug af Neuraceq indebærer, at man udsættes for små mængder radioaktivitet. Din læge og lægen i nuklearmedicin har besluttet, at den kliniske fordel ved denne procedure med det radioaktive lægemiddel opvejer risikoen for at blive udsat for stråling.

#### 2. Det skal du vide, før du får Neuraceq

##### Neuraceq må ikke bruges

- hvis du er allergisk over for florbetaben (<sup>18</sup>F) eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen i nuklearmedicin, før du får Neuraceq:

- hvis du har nyreproblemer
- hvis du har leverproblemer
- hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid
- hvis du ammer

## **Børn og unge**

Neuraceq er ikke beregnet til brug hos børn og unge under 18 år.

## **Brug af anden medicin sammen med Neuraceq**

Fortæl lægen i nuklearmedicin, hvis du tager, har taget for nylig eller muligvis tager nogen anden medicin, da de kan forstyrre fortolkningen af billederne fra PET-scanningen.

## **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen i nuklearmedicin til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du skal give lægen i nuklearmedicin besked, inden du får Neuraceq, hvis der er en mulighed for, at du kan være gravid, hvis du er sprunget en menstruationsperiode over, eller hvis du ammer. Hvis du er i tvivl, er det vigtigt at spørge den læge, der tilser proceduren.

### Graviditet

Lægen i nuklearmedicin giver kun denne medicin under graviditet, hvis fordelene forventes at kunne opveje risiciene.

### Amning

Du må ikke amme i 24 timer efter injektionen. Pump mælken ud i dette tidsrum og kasser den mælk, du har pumpet ud. Hvis du vil genoptage amningen, skal det godkendes af den læge i nuklearmedicin, der overvåger proceduren.

## **Trafik og arbejdssikkerhed**

Neuraceq påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **Neuraceq indeholder ethanol og natriumascorbat**

- Dette lægemiddel indeholder op til 1200 mg alkohol (ethanol) pr. dosisenhed svarende til 17 mg/kg. Mængden i dosis af dette lægemiddel svarer til mindre end 30 ml øl eller 12,5 ml vin.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksne og unge, og dets virkning på børn forventes ikke at være nævneværdig. Det kan muligvis påvirke mindre børn, som fx kan blive søvnige.

Alkoholen i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Hvis du er gravid eller ammer, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

- Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel. Dette lægemiddel indeholder op til 33 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. dosis. Dette svarer til 1,6 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

## **3. Sådan bruges Neuraceq**

Der er streng lovgivning vedrørende anvendelse, håndtering og bortskaffelse af radioaktive lægemidler. Neuraceq vil kun blive anvendt i specielt kontrollerede områder. Lægemidlet vil kun blive håndteret og givet til dig af sundhedspersonale, der er oplært og kvalificerede til at anvende det på sikker vis. Disse personer vil udvise særlig forsigtighed for at anvende lægemidlet på en sikker måde, og de vil holde dig informeret om, hvad de foretager sig.

## **Dosis**

Den læge i nuklearmedicin, der tilser proceduren, vil bestemme den mængde Neuraceq, der skal bruges i dit tilfælde. Det bliver den mindst mulige mængde for at opnå de ønskede oplysninger. Den mængde, der sædvanligvis anbefales til en voksen, er 300 MBq, (megabecquerel er den enhed, der bruges til at udtrykke radioaktivitet).

## **Administration af Neuraceq og udførelse af proceduren**

Neuraceq gives som en indsprøjtning i en vene (intravenøs injektion) efterfulgt af en saltvandsskylning for at sikre, at hele dosen er indsprøjtet.

Det er nok med en enkelt indsprøjtning til at udføre den scanning, som lægen har brug for.

## **Procedurens varighed**

Hjernescanningen foretages normalt 90 minutter efter indsprøjtning af Neuraceq. Lægen i nuklearmedicin vil oplyse dig om, hvor længe proceduren varer.

## **Når du har fået Neuraceq-indsprøjtningen, skal du:**

Undgå tæt kontakt med små børn og gravide kvinder i 24 timer efter indsprøjtningen.

Lægen i nuklearmedicin vil oplyse dig, om du behøver at træffe nogen særlige forholdsregler, når du har fået medicinen. Kontakt lægen i nuklearmedicin, hvis du har spørgsmål.

## **Hvis du har fået for meget Neuraceq**

Det er ikke sandsynligt, at du får en overdosis, da du kun vil få en enkelt dosis Neuraceq, som kontrolleres nøje af den læge i nuklearmedicin, der tilser proceduren.

Skulle du imidlertid få en overdosis, vil du få passende behandling. Især kan den læge, der er ansvarlig for proceduren, finde måder at øge vandladning og afføring på, så radioaktiviteten hurtigere kan fjernes fra kroppen.

Spørg den læge i nuklearmedicin, der tilser proceduren, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mulige bivirkninger omfatter:

**Almindelige bivirkninger** (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

- Reaktioner på indsprøjtningsstedet: smerter på indsprøjtningsstedet, rødme af huden på indsprøjtningsstedet

**Ikke almindelige bivirkninger** (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer):

- Brændende fornemmelse, hovedpine, nervesmerter (intense, typisk tilbagevendende smerter langs en nerve), rystelser (ufrivillige, rystende bevægelser)
- Blodkar: Blussen (pludselig rødme af ansigt og/eller hals), blodsvulst (et blå og sort mærke), lavt blodtryk
- Mave: Diarré, kvalme
- Lever: Unormal leverfunktion
- Hud: Kraftig svedafsondring, udslæt, giftigt hududslæt (akut hudreaktion med mæslingeagtig rødme af huden, muligvis også med blærer og sår)
- Muskler og knogler: Ubehag i arme/ben, smerter i arme/ben
- Reaktioner på indsprøjtningsstedet: Irritation på indsprøjtningssstedet, smerter og ubehag ved indsprøjtningssstedet, blodsvulst på indsprøjtningssstedet (et blå og sort mærke på indsprøjtningssstedet), varmfølelse på indsprøjtningssstedet, reaktion på indstiksstedet, smerter ved indstiksstedet i karret, træthed, hedetur, feber
- Unormale blodprøver: Forhøjet kreatinin i blodet (nedsat nyrefunktion)

Dette radioaktive lægemiddel giver lave mængder ioniserende stråling, der er forbundet med den laveste risiko for kræft og arvelige misdannelser.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Du vil ikke få brug for at opbevare dette lægemiddel. Lægemidlet opbevares under de rette forhold af de ansvarlige specialister. Radioaktive lægemidler skal opbevares i henhold til nationale bestemmelser for radioaktive materialer.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

- Opbevar Neuraceq utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, forseglingsetiketten og hætteglassets etiket efter "EXP".
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Neuraceq indeholder:**

- Aktivt stof: florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ). Hver ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 300 MBq florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) på datoen og tidspunktet for kalibrering. Aktiviteten pr. hætteglas spænder fra 300 MBq til 3000 MBq på datoen og tidspunktet for kalibrering.
- Øvrige indholdsstoffer: Ascorbinsyre, ethanol, vandfrit, Macrogol 400, natriumascorbat og vand til injektionsvæske (se punkt 2, "Neuraceq indeholder ethanol og natriumascorbat").

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Neuraceq er en klar, farveløs væske til indsprøjtning. Det leveres i et farveløst 15 ml hætteglas af glas forsegllet med en gummiprop og et aluminiumssegel.

Hver flerdosis ampul indeholder 1 til 10 ml væske, svarende til 300 til 3000 MBq florbetaben ( $^{18}\text{F}$ ) på datoen og tidspunktet for kalibrering.

Pakningsstørrelse: 1 ampul.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Life Molecular Imaging GmbH

Tegeler Strasse 6-7

Wedding

Berlin

13353

Tyskland

e-mail: [gra@life-mi.com](mailto:gra@life-mi.com)



## Fremstiller

BV Cyclotron VU  
De Boelelaan 1081  
1081 HV Amsterdam  
Holland

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

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

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

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

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

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

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

Alliance Medical RP GmbH  
Spessartstr. 9  
53119 Bonn  
Tyskland

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

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

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA  
Avenue Hippocrate 10 bte 1527  
1200 Brussels  
Belgien

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

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

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

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

Yderligere information om dette lægemiddel fås ved at kontakte indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**Denne indlægsseddel blev senest revideret {måned ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Det komplette produktresumé for Neuraceq fås som et separat dokument med det formål at give sundhedspersonale anden, yderligere, videnskabelig og praktisk information om administration og anvendelse af dette radioaktive lægemiddel.

Der henvises til produktresuméet {produktresuméet er inkluderet i æsken}.