

1. Name des Präparates

Neuraceq 300 MBq/ml Injektionslösung.

2. Zusammensetzung

2.1. Wirkstoff

Florbetaben (¹⁸F)

2.2. Hilfsstoffe

Ascorbinsäure	4.4	mg/ml
Ethanol	118	mg/ml
Macrogol 400	200	mg/ml
Natriumascorbat	28.8	mg/ml
Wasser für Injektionszwecke	677.5	mg/ml

2.3. Spezifikationen

- Nuklide [¹⁸F]-Fluor
- Radionuklidreinheit ≥99%
- Radiochemische Reinheit ≥95%

3. Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Verwendungsfertiges Radiodiagnostikum zur direkten Anwendung.

Klare, farblose Injektionslösung zur i.v. Injektion.

1 ml Injektionslösung enthält 300 MBq Florbetaben (¹⁸F) zum Kalibrierzeitpunkt, der auf der Verpackung angegeben ist. Eine Durchstechflasche enthält zwischen 1 ml und 10 ml Injektionslösung. Die Aktivität je Durchstechflasche liegt zum Kalibrierzeitpunkt zwischen 300 MBq und 3000 MBq.

4. Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Neuraceq ist ein radioaktives Arzneimittel für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Darstellung der Dichte neuritischer β-Amyloid-Plaques im Gehirn erwachsener Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung, die auf Alzheimer-Krankheit (AK) oder andere Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen untersucht werden. Neuraceq sollte in Verbindung mit einer klinischen Untersuchung eingesetzt werden.

Eine negative Aufnahme zeigt wenige bis keine Plaques und spricht gegen eine Alzheimer-Krankheit Diagnose. Zu den Einschränkungen bei der Interpretation einer positiven Aufnahme siehe die Abschnitte 8.4 und 14.

5. Dosierung/Anwendung

Eine PET Aufnahme mit Florbetaben (¹⁸F) sollte nur von Ärzten veranlasst werden, die mit neurodegenerativen Erkrankungen vertraut sind.

Neuraceq Aufnahmen sollten nur von in der Interpretation von Florbetaben (¹⁸F) PET-Aufnahmen erfahrenen Auswertern beurteilt werden. Bei Unsicherheiten hinsichtlich der Lokalisation der grauen Substanz und der Grenze von grauer zu weisser Substanz in der PET-Aufnahme wird empfohlen, kürzlich ko-registrierte CT- oder Magnetresonanztomographie(MRT)-Aufnahmen des Patienten für ein fusioniertes PET CT- oder PET-MRT-Bild heranzuziehen (siehe Abschnitt 8.4, Auswertung der Neuraceq Aufnahmen). Die Anwendung erfolgt unabhängig von Mahlzeiten.

5.1. Dosierung

Die empfohlene Aktivität für einen Erwachsenen beträgt 300 MBq Florbetaben (¹⁸F). Die Höchstdosis darf 360 MBq nicht überschreiten und zum Zeitpunkt der Gabe 240 MBq nicht unterschreiten. Das zu injizierende Volumen von Neuraceq kann 0,5 bis 10 ml betragen, um die Zielaktivität von 300 MBq zum Zeitpunkt der i.v. Verabreichung zu erreichen.

5.2. Besondere Personengruppen

Ältere Patienten

Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Eine sorgfältige Abwägung der anzuwendenden Aktivität ist erforderlich, da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Strahlenexposition besteht. Siehe Abschnitt 8.2.

Für dieses Arzneimittel wurden keine ausführlichen Studien zu Dosisbereich und Dosisanpassung bei normalen und besonderen Patientengruppen durchgeführt. Die

Pharmakokinetik von Florbetaben (¹⁸F) bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Neuraceq findet bei Kindern und Jugendlichen keine Anwendung.

5.3. Art der Anwendung

Neuraceq ist zur i.v. Anwendung und zur Anwendung als Mehrfachentnahme bestimmt.

Die Aktivität von Florbetaben (¹⁸F) muss unmittelbar vor der Injektion mit einem Aktivimeter (Dosiskalibrator) gemessen werden.

Florbetaben (¹⁸F) darf nicht verdünnt werden.

Die Dosis wird intravenös als langsamer Bolus injiziert (6 Sek./ml) gefolgt von einer Spülung mit ungefähr 10 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke, um die vollständige Gabe der Dosis sicherzustellen. Bei einem Injektionsvolumen zwischen 0,5 und 1 ml dürfen nur Spritzen geeigneter Grösse (1 ml) verwendet werden. Die Spritze muss mit Natriumchloridlösung gespült werden (siehe Abschnitt 0).

Die Injektion von Florbetaben (¹⁸F) muss streng intravenös erfolgen, um eine Strahlenexposition aufgrund eines lokalen Extravasats sowie Artefakte bei der Bildgebung zu vermeiden.

5.4. Bildakquisition

Ungefähr 90 Minuten nach der intravenösen Injektion von Florbetaben (¹⁸F) sollte eine 20-minütige PET-Aufnahme beginnen.

Die Patienten sollten dabei auf dem Rücken liegen, wobei der Kopf so positioniert wird, dass das Gehirn und auch das Cerebellum im Bildbereich des PET-Scanners zentriert sind. Zur Verminderung von Kopfbewegungen können Bänder oder andere flexible Gurte verwendet werden. Bei der Rekonstruktion sollte eine Schwächungskorrektur erfolgen, sodass sich eine transaxiale Pixelgrösse zwischen 2,0 und 3,0 mm ergibt.

6. Strahlenexposition

Die nachstehende Tabelle zeigt die mit der OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment)-Software berechnete Dosimetrie.

Die geschätzten von den Organen absorbierten Strahlendosen sind in Tabelle 1 aufgeführt und beziehen sich auf Daten von gesunden Freiwilligen kaukasischer Abstammung (n = 17). Die Dosimetrieberechnungen wurden auf Erwachsene (mit einem Körpergewicht von 70 kg) umgerechnet.

Tabelle 1: Geschätzte absorbierte Organdosen nach intravenöser Injektion von Neuraceq an Probanden kaukasischer Abstammung

Organ	Absorbierte Organdosis je verabreichter Aktivität [mGy/MBq]
Nebennieren	0,0130
Gehirn	0,0125
Mammae	0,0074
Gallenblasenwand	0,137
Gastrointestinaltrakt	
Unterer Dickdarm	0,0351
Dünndarm	0,0314
Magen	0,0116
Oberer Dickdarm	0,0382
Herz	0,0139
Nieren	0,0238
Leber	0,0386
Lunge	0,0148
Muskeln	0,00948
Ovarien	0,0156
Pankreas	0,0139
Rotes Knochenmark	0,0122
Osteogene Zellen	0,0148
Haut	0,00689
Milz	0,0102
Hoden	0,00913

Organ	Absorbierte Organdosis je verabreichter Aktivität [mGy/MBq]
Thymus	0,00892
Schilddrüse	0,00842
Blase	0,0695
Uterus	0,0163
Übrige Organe	0,0110
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0193

Die effektive Dosis nach Gabe der maximal empfohlenen Aktivität von 360 MBq beträgt bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg ungefähr 7,0 mSv. Wenn im Rahmen der PET-Aufnahme gleichzeitig ein CT durchgeführt wird, erhöht sich die Strahlenbelastung in Abhängigkeit von den für die CT-Aufnahme gemachten Einstellungen. Bei einer verabreichten Aktivität von 360 MBq beträgt die übliche absorbierte Strahlendosis am Zielorgan (Gehirn) 4,5 mGy.

Bei einer verabreichten Aktivität von 360 MBq beträgt die üblicherweise an kritischen Organen absorbierte Strahlendosis 49,3 mGy an der Gallenblase, 25,0 mGy an der Harnblase, 13,8 mGy an der oberen Dickdarmwand, 12,6 mGy an der unteren Dickdarmwand, 11,3 mGy am Dünndarm und 13,9 mGy an der Leber.

7. Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

8. Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

8.1. Individuelle Abwägung des Nutzen/Risiko Verhältnisses

Bei jedem Patienten muss die Strahlenexposition durch den zu erwartenden diagnostischen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so gering wie möglich gehalten werden, und darf nicht höher bemessen werden, als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

8.2. Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen/Risiko Verhältnisses erforderlich, da die Strahlenexposition erhöht sein kann. Florbetaben (¹⁸F) wird primär über das hepatobiliäre System ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion besteht die Möglichkeit einer erhöhten Strahlenexposition. Siehe Abschnitt 5.2.

8.3. Kinder und Jugendliche

Neuraceq findet bei Kindern und Jugendlichen keine Anwendung.

8.4. Interpretation der Neuraceq-Aufnahmen

Neuraceq Aufnahmen sollten nur von für die Interpretation von PET-Aufnahmen mit Florbetaben (¹⁸F) geschulten Auswertern beurteilt werden. Eine negative Aufnahme zeigt keine oder eine geringe Dichte kortikaler β-Amyloid-Plaques, eine positive Aufnahme zeigt eine mittlere bis hohe Dichte. Bei der Bestimmung der Dichte von neuritischen β-Amyloid-Plaques im Gehirn wurden Interpretationsfehler, einschliesslich falsch negativer und falsch positiver Befunde, beobachtet.

Die PET-Aufnahmen werden in transaxialer Orientierung mithilfe einer Grau-Skala beurteilt. Der Auswerter vergleicht die Signalintensität der kortikalen grauen Substanz mit der maximalen Signalintensität der weissen Substanz. Die Aufnahmen werden systematisch ausgewertet (Abbildung 1), beginnend auf Höhe des Kleinhirns und weiter nach oben durch den lateralen Temporallappen und den Frontallappen zum Bereich des posterioren cingulären Cortex und des Precuneus und schliesslich zum Parietallappen. Die Beurteilung der Aufnahmen erfolgt anhand des visuellen Vergleichs der Aktivität in der kortikalen grauen Substanz mit der Aktivität in der angrenzenden kortikalen weissen Substanz. Jede dieser Gehirnregionen (lateraler Temporal- und Frontallappen, posteriorer cingulärer Cortex, Precuneus und Parietallappen) ist systematisch visuell zu begutachten und gemäss dem Score für die regionale kortikale Tracer-Anreicherung (Regional Cortical Tracer Uptake, RCTU) zu bewerten (Tabelle 2).

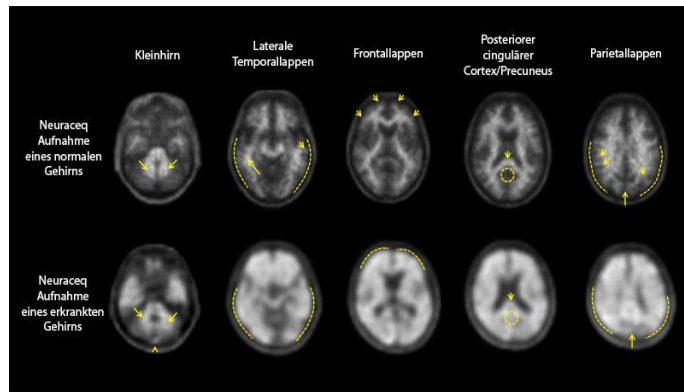
Tabelle 2: Definitionen der kortikalen Tracer-Anreicherung (Regional Cortical Tracer Uptake, RCTU)

RCTU-Score	Bewertungsgrundlage
1 (Keine Tracer-Anreicherung)	Die Tracer-Anreicherung (d. h. die Signalintensität) in der grauen Substanz ist geringer als in der weissen Substanz.

RCTU-Score	Bewertungsgrundlage
2 (Mittlere ausgeprägte Tracer-Anreicherung)	Kleinere(r) Bereich(e) mit einer Tracer-Anreicherung in der grauen Substanz, die mindestens so gross ist wie in der weissen Substanz; erstreckt sich über die Grenze zur weissen Substanz hinaus bis zum äusseren kortikalen Rand und tritt in der Mehrzahl der Schnittbilder der entsprechenden Region auf.
3 (Umfangreiche Tracer-Anreicherung)	Grosser zusammenhängender Bereich mit einer Tracer-Anreicherung in der grauen Substanz, die mindestens so gross ist wie in der weissen Substanz und sich über die Grenze zur weissen Substanz hinaus bis zum äusseren kortikalen Rand erstreckt und in der gesamten Region einschliesslich der Mehrzahl der Schnittbilder der entsprechenden Region auftritt.

Hinweis: Um positiv für eine Tracer-Anreicherung im Cortex bewertet zu werden, muss der Befund in der Mehrzahl der Schnittbilder der fraglichen Region aufgetreten sein.

Abbildung 1: Neuraceq-PET-Fälle mit Beispielen für Aufnahmen eines negativen Florbetaben (18F) PET-Scans, (obere Reihe) und eines positiven Scans, (untere Reihe)



Die Gesamtbewertung der visuellen PET-Scan-Auswertung ist Patienten-basiert und stützt sich auf ein binäres Ergebnis als „positiv“ oder „negativ“. Ein Patient wird gemäss dem Score für die Belastung des Gehirns mit Beta-Amyloid-Plaques (*Brain Amyloid Plaque Load*, BAPL; Tabelle 3), der sich von den RCTU-Scores der vier Gehirnregionen ableitet (Tabelle 2), als „positiv“ oder „negativ“ eingestuft.

Tabelle 3: Definition der Gehirnbelastung mit Amyloid-Plaques (*Brain Amyloid Plaque Load*, BAPL)

Bewertung	BAPL-Score	Bewertungsgrundlage
Negativer Scan	1	Aufnahme ohne Beta - Amyloid - Ablagerungen RCTU-Score 1 in jeder der vier Gehirnregionen (lateraler Temporallappen, Frontallappen, posteriorer cingulärer Cortex/ Precuneus, Parietallappen)
Positiver Scan	2	Aufnahme mit mittleren Beta - Amyloid - Ablagerungen RCTU-Score 2 in einer oder allen 4 Gehirnregionen und kein Score von 3 in einer dieser 4 Gehirnregionen

Bewertung	BAPL-Score	Bewertungsgrundlage
	3	Aufnahme mit umfangreichen Beta - Amyloid - Ablagerungen RCTU-Score 3 in mindestens einer der 4 Gehirnregionen

8.5. Einschränkungen der Anwendbarkeit

Die Injektion von Florbetaben (¹⁸F) muss streng intravenös erfolgen, um eine Strahlenexposition aufgrund eines lokalen Extravasats sowie Artefakte bei der Bildgebung zu vermeiden.

Eine positive Aufnahme alleine bedeutet keine gesicherte Diagnose Alzheimer-Krankheit oder einer anderen kognitiven Funktionsstörung, da Ablagerungen neuroitischer Plaques in der grauen Substanz bei asymptomatischen älteren Patienten und einigen neurodegenerativen Erkrankungen (Alzheimer-Krankheit, Lewy-Körper-Demenz, Parkinson'sche Erkrankung) auftreten können.

Zu Einschränkungen der Anwendbarkeit bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI), siehe Abschnitt 14.

Die Wirksamkeit von Florbetaben (¹⁸F) zur Vorhersage der Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit oder zur Überwachung eines Therapieansprechens ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 14).

Einige Aufnahmen können aufgrund von Bildrauschen, Atrophie mit einhergehendem dünneren Kortex oder Bildunschärfe schwierig zu interpretieren sein, was zu falschen Ergebnissen bei der Auswertung der Aufnahmen führen kann. In Fällen, in denen Unsicherheit hinsichtlich der Lokalisierung der grauen Substanz und der Abgrenzung der grauen von der weissen Substanz in der PET-Aufnahme besteht und eine Aufnahme einer kürzlich ko-registrierten CT oder MRT vorliegt, soll der Auswerter ein fusioniertes PET-CT- oder PET-MRT-Bild heranziehen, um die räumliche Beziehung der PET-Radioaktivität zur Anatomie der grauen Substanz abzuklären.

In einigen Fällen wurde eine erhöhte Anreicherung in extrazerebralen Strukturen wie Gesicht, Kopfhaut und Knochen festgestellt. Im Sinus sagittalis superior kann manchmal eine Restaktivität beobachtet werden (siehe Abschnitt 15).

8.6. Nach der Untersuchung

Enger Kontakt mit Kleinkindern und schwangeren Frauen sollte in den ersten 24 Stunden nach der Injektion vermieden werden.

8.7. Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 1,5 mmol (oder 33 mg) Natrium pro Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarm/-kochsalzreicher) Diät.

Dieses Arzneimittel enthält 15 Vol.-% Ethanol (Alkohol), d. h. bis zu 1,2 g pro Dosis, entsprechend 30 ml Bier oder 12,5 ml Wein pro Dosis. Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Schwangeren oder Stillenden. Vorsichtsmassnahmen im Hinblick auf eine Umweltgefährdung, siehe Abschnitt 17.6.

9. Interaktionen

Es wurden keine *In-vivo*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. In Bindungsassays mit Radioliganden wurde bei Verwendung einer breiten Palette an tierischen und menschlichen Rezeptoren, Ionenkanälen und Transportern keine signifikante Bindung festgestellt. *In-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen ergaben keine Hinweise auf eine mögliche Hemmung des Cytochrom-P450-Enzymsystems.

10. Schwangerschaft, Stillzeit

10.1. Frauen im gebärfähigen Alter

Falls beabsichtigt ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein Radiopharmakon zu verabreichen, ist es wichtig festzustellen, ob diese Frau schwanger ist oder nicht. Jede Frau mit ausgebliebener Menstruation muss als schwanger betrachtet werden, bis das Gegenteil bewiesen ist. Bestehen Zweifel hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (falls eine Regelblutung ausgeblieben ist, falls die Regelblutungen sehr unregelmässig

sind usw.), müssen der Patientin alternative Untersuchungsmethoden angeboten werden, bei denen keine ionisierende Strahlung eingesetzt wird (sofern es diese gibt).

10.2. Schwangerschaft

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Fötus. Deshalb dürfen während einer Schwangerschaft nur zwingend erforderliche Untersuchungen durchgeführt werden, bei denen der wahrscheinliche Nutzen weit grösser ist, als das von Mutter und ungeborenem Kind eingegangene Risiko.

Es wurden keine Studien an Schwangeren durchgeführt. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität von Florbetaben (¹⁸F) durchgeführt (siehe Abschnitt 16).

10.3. Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Florbetaben (¹⁸F) in die Muttermilch ausgeschieden wird. Vor der Verabreichung eines Radiopharmakons an eine stillende Mutter sollte geprüft werden, ob eine Verschiebung der Untersuchung auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillperiode möglich ist, und ob im Hinblick auf die Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch das am besten geeignete Radiopharmakon gewählt wurde. Wenn die Anwendung unerlässlich ist, muss das Stillen 24 Stunden lang unterbrochen und die abgepumpte Milch verworfen werden.

Enger Kontakt mit Kleinkindern sollte in den ersten 24 Stunden nach der Injektion eingeschränkt werden.

10.4. Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

11. Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

12. Unerwünschte Wirkungen

12.1. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Neuraceq beruht auf den Daten von 1090 Verabreichungen von Neuraceq an 872 Patienten sowie 12 Patienten, die nur das Vehikel erhielten. Wiederholte Dosisgaben in jährlichen Abständen ergaben keine Unterschiede im Sicherheitsprofil nach der ersten, zweiten oder dritten Dosisgabe.

12.2. Auflistung der unerwünschten Wirkungen

Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Obwohl die Nebenwirkungen in der Realität mit einer geringeren Häufigkeit als der genannten auftreten können, ist eine Einstufung in eine kleinere Häufigkeitsgruppe als „gelegentlich“ (≥ 1/1.000, < 1/100) aufgrund der Datenbankgrösse nicht möglich.

Organklassen	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit	
7	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit	Gelegentlich
8	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	gereizte Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Applikationsstelle/Injektionsstelle	Häufig
		Schmerzen an der Katheterstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Wärme an der Injektionsstelle, Reaktion an der Punktionsstelle, Schmerz an der Gefässpunktionsstelle, Ermüdung, Wärmegefühl, Fieber	Gelegentlich
9	Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktion anomal	Gelegentlich
13	Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht. Ionisierende Strahlen können Krebs	Gelegentlich

Organklassen	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit	
	und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Dosis nach Verabreichung der maximalen empfohlenen Aktivität von 300 MBq Florbetaben (¹⁸ F) ungefähr 5.8 mSv beträgt, ist das Auftreten dieser Nebenwirkungen mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.		
15	Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gliederbeschwerden, Schmerz in einer Extremität	Gelegentlich
17	Erkrankungen des Nervensystems	Brennen, Kopfschmerzen, Neuralgie, Tremor	Gelegentlich
23	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis, Ausschlag, toxischer Hautausschlag	Gelegentlich
26	Gefäss-erkrankungen	Hitzegefühl, Hämatom, Hypotonie	Gelegentlich

13. Überdosierung

Aufgrund der geringen pro Dosis eingesetzten Substanzmenge sind bei Überdosierung keine pharmakologischen Wirkungen von Florbetaben (¹⁸F) zu erwarten. Bei Überdosierung des Radiopharmakons sollte die zu erwartende strahlungsbedingte, effektive Dosis durch Steigerung der Ausscheidung des Radionuklids reduziert werden, wenn möglich durch häufige Entleerung der Blase und des Darms. Es kann hilfreich sein, die strahlungsbedingte, effektive Dosis abzuschätzen.

14. Eigenschaften / Wirkungen

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, zentrales Nervensystem; ATC Code V09AX06.

14.1. Physikalische Eigenschaften

Fluor (¹⁸F) zerfällt mit einer Halbwertszeit von etwa 110 Minuten unter Positronenemission mit einer Energie von 634 keV und anschliessender Emission von zwei Annihilationsphotonen mit einer Energie von 511 keV zu stabilem Sauerstoff (¹⁸O).

14.2. Wirkmechanismus

Florbetaben (¹⁸F) bindet an neuritische β -Amyloid-Plaques im Gehirn. *In vitro* zeigt Florbetaben (¹⁸F) eine nanomolare Bindungsaffinität zu synthetischen β -Amyloidfibrillen und zu Homogenat des Gehirns von Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Darüber hinaus wurde die Bindung von Florbetaben (¹⁸F) an β -Amyloid-Plaques in postmortal entnommenen Gehirnschnitten von Alzheimer-Patienten mittels Autoradiographie nachgewiesen und mittels Immunhistochemie oder Bielschowsky-Färbung bestätigt. Nicht untersucht wurde die quantitative *in-vivo*-Korrelation bei Patienten am Lebensende zwischen der Florbetaben (¹⁸F)-Anreicherung in der kortikalen grauen Substanz und den Ablagerungen aus bei der Autopsie entnommenen Proben nicht untersucht. Die *In-vivo*-Bindung von Florbetaben (¹⁸F) an andere β -Amyloid-Strukturen oder andere Hirnstrukturen oder Rezeptoren ist derzeit nicht untersucht.

14.3. Pharmakodynamische Wirkungen

Bei den geringen chemischen Konzentrationen in Neuraceq hat Florbetaben (¹⁸F) keine nachweisbare pharmakodynamische Aktivität. In abgeschlossenen klinischen Studien wurde die Anreicherung von Florbetaben (¹⁸F) in 7 vordefinierten kortikalen Hirnbereichen (frontaler, parietaler, lateraler und medialer temporaler und okzipitaler, Cortex und Ncl. Caudatus, posteriorer cingulärer Cortex/Precuneus sowie anteriorer Gyrus cinguli) und im Kleinhirn unter Verwendung von standardisierten Uptake Values (SUV) quantitativ bestimmt. Die kortikalen SUV-Quotienten (SUV-Ratios [SUVRs], relativ zur Kleinhirnrinde) sind bei Alzheimer-Patienten grösser als bei gesunden Probanden.

14.4. Klinische Wirksamkeit

Eine pivotale Studie mit 31 Patienten am Lebensende zielte darauf ab, die diagnostische Wirksamkeit von Florbetaben (¹⁸F) bei der Bestimmung der kortikalen Dichte neuritischer β -Amyloid-Plaques (keine oder geringe versus mittlere oder hohe) gemäss den CERAD-Kriterien zu bestimmen. Die PET-Ergebnisse wurden mit der maximalen Dichte an neuritischen Plaques verglichen, die bei der Autopsie des Patienten an Schnitten des Gyrus frontalis medius, Gyrus temporalis superior, Gyrus temporalis medius, Lobulus parietalis inferior, Hippocampus und anderen Hirnregionen gemessen wurden. Der kognitive Status der Patienten konnte nicht zuverlässig bestimmt werden. Bei allen 31 Patienten ergab eine verblindete visuelle patientenspezifische PET-Auswertung von 3 verblindeten Auswertern mehrheitlich eine Sensitivität von 100 % (95%-KI: 80,5 - 100 %) und eine Spezifität von 85,7 % (95%-KI: 67,4 - 100 %). In einer Post-hoc-Analyse betrug die Sensitivität und die Spezifität der visuellen Beurteilungen der patientenspezifischen PET-Auswertungen im Vergleich zur Histopathologie in einer grösseren Population (74 Patienten) mehrheitlich 97,9 % (95%-KI: 93,8 - 100 %) bzw. 88,9 % (95%-KI: 77 - 100 %).

Die Sensitivität und Spezifität der Bestimmung von Beta-Amyloid-Ablagerungen mit Florbetaben (¹⁸F) wurde in einer zusätzlichen Studie weiter untersucht. In dieser Studie bewertete eine andere Gruppe von 5 auf elektronischem Wege geschulten, verblindeten Auswertern die Aufnahmen von 54 Patienten aus der pivotalen Studie, die einschliesslich bis zur Autopsie untersucht wurden. Die histopathologischen Kriterien unterschieden sich von den CERAD-Kriterien. Die Ergebnisse waren niedriger als in der pivotalen Studie: die Sensitivität reichte von 77,5 bis 90 % und die Spezifität lag zwischen 62,5 und 85,7 %. Die Übereinstimmung zwischen den Auswertern, beurteilt mit Hilfe der Fleiss'-Kappa-Werte, reichte von 0,68 bis 0,87. Ein Vergleich der PET-Scans mit den histopathologischen Untersuchungen, die von allen Teilnehmern entnommen wurden (die gleichen Proben, die für die originale pivotale Studie und die Post-hoc-Analyse verwendet wurden), ergab mehrheitlich eine Sensitivität und Spezifität von 100 % (95%-KI: 89,4 - 100 %) bzw. 71,4 % (95%-KI: 52,1 - 90,8 %).

In einer Longitudinal-Studie wurde bei 45 Patienten (mit klinischer Diagnose einer leichten kognitiven Beeinträchtigung [*mild cognitive impairment*, MCI]) zu Beginn eine Florbetaben (¹⁸F)-PET-Aufnahme angefertigt. Die Patienten wurden dann 24 Monate beobachtet, um den Zusammenhang zwischen der Florbetaben (¹⁸F)-Bildgebung und der Veränderung des diagnostischen Status auszuwerten. 29 (64,4 %) der Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung waren bei der PET-Aufnahme Florbetaben (¹⁸F) positiv. Bei der Nachuntersuchung nach 24 Monaten wiesen 19 (42,2 %) der Patienten eine klinische Alzheimer-Krankheit auf. Von den 29 Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung, bei denen die PET-Aufnahme positiv war, wurde bei 19 (65,5 %) Patienten 24 Monate später die klinische Diagnose einer Alzheimer-Krankheit gestellt, verglichen mit 0 (0 %) der 16 Patienten, bei denen die Aufnahme negativ war. Die Sensitivität des Florbetaben (¹⁸F)-Scans beim Nachweis der Progression von einer leichten kognitiven Beeinträchtigung zu einer Alzheimer-Krankheit betrug bei 19 Patienten, die eine Alzheimer-Krankheit ausgebildet hatten, 100 %, die Spezifität bei 26 Patienten ohne Progression lag bei 61,5 % (95%-KI: 42,8 - 80,2 %) und die positive Likelihood Ratio betrug 2,60 (1,60 - 4,23). Das Studiendesign erlaubt keine Abschätzung des Risikos für die Progression von einer leichten kognitiven Beeinträchtigung zu einer klinischen Alzheimer-Krankheit.

14.5. Kinder und Jugendliche

Neuraceq findet bei Kindern und Jugendlichen keine Anwendung.

15. Pharmakokinetik

15.1. Verteilung

Nach einer intravenösen Bolus-Injektion wird 10 Minuten nach der Injektion im arteriellen Plasma eine Aktivität von 2-3 % der injizierten Dosis/l erreicht. Florbetaben (¹⁸F) ist in hohem Masse an Plasmaproteine gebunden (> 98,5 %).

15.2. Organaufnahme

Die Anreicherung der Aktivität im Gehirn erfolgt rasch und erreicht 10 Minuten nach der Injektion einen Wert von 6 % der injizierten Aktivität. Gesunde Probanden zeigen eine relativ geringe Anreicherung von Florbetaben (¹⁸F) im Cortex. Die höchsten Anreicherungswerte wurden für den Pons und andere Bereiche mit weisser Substanz gemessen. Bei Alzheimer-Patienten zeigen Bereiche in Cortex und

Striatum eine signifikant grössere Anreicherung als bei Kontrollprobanden. Bei Alzheimer-Patienten wie auch bei Kontrollprobanden findet sich im Pons und anderen Bereichen mit weisser Substanz eine umfangreiche Anreicherung.

In manchen Fällen wurde auch eine Anreicherung in extrazerebralen Strukturen wie in Gesicht und Kopfhaut festgestellt. Der Grund hierfür ist nicht bekannt, könnte aber auf eine Anreicherung von Florbetaben (¹⁸F) oder eines seiner radioaktiven Metabolite oder auf Radioaktivität im Blut zurückzuführen sein.

In manchen Fällen kann als normale Variation im Sinus sagittalis superior eine Restaktivität beobachtet werden, die wahrscheinlich auf die Anwesenheit des Tracers im Blut zurückzuführen ist.

Die biophysikalische Grundlage der Anreicherung von Florbetaben (¹⁸F) in der weissen Substanz im Gehirn lebender Menschen ist nicht vollständig bekannt. Es wird vermutet, dass eine unspezifische Bindung des Radiopharmakons an die lipidhaltigen Myelinscheiden zur Anreicherung in der weissen Substanz beitragen könnte.

15.3. Elimination

Florbetaben (¹⁸F) wird mit einer mittleren biologischen Halbwertszeit von ungefähr 1 Stunde aus dem Plasma von Alzheimer-Patienten entfernt. Ungefähr 4 Stunden nach der Injektion konnte keine Aktivität im Blut mehr festgestellt werden.

Auf Grundlage von Untersuchungen *in vitro* wird Florbetaben (¹⁸F) überwiegend von CYP2J2 und CYP4F2 metabolisiert. Bis 12 Stunden nach der Injektion werden bis zu ca. 30 % der injizierten Aktivität mit dem Urin ausgeschieden. Zu späteren Zeitpunkten konnte keine weitere Aktivität im Urin nachgewiesen werden.

15.4. Halbwertszeit

Fluor (¹⁸F) hat eine physikalische Halbwertszeit von 110 Minuten. Zwölf Stunden nach der Injektion sind 98,93 % der Aktivität zerfallen, und 24 Stunden nach der Injektion sind 99,99 % der Aktivität zerfallen.

15.5. Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

16. Präklinische Daten

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die potenzielle Toxizität einer wiederholten intravenösen Injektion von Florbetaben über 28 Tage wurde an Ratten und Hunden untersucht, und der gefundene NOAEL betrug mindestens das 20-Fache der maximalen Humandosis.

Es wurden keine Studien mit chronischer Gabe und zum kanzerogenen Potential durchgeführt, da das Arzneimittel nicht zur regelmässigen oder kontinuierlichen Verabreichung vorgesehen ist.

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt.

17. Sonstige Hinweise

17.1. Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

17.2. Beeinflussung diagnostischer Methoden

Siehe Punkt 8.5.

17.3. Haltbarkeit

Bis zu 10 Stunden ab dem Zeitpunkt der Herstellung (Ende der Synthese). Das Arzneimittel darf nur bis zu der auf der Packung mit EXP bezeichneten Uhrzeit des Produktionstages verwendet werden.

17.4. Lagerungshinweise

Das Arzneimittel muss bei Raumtemperatur (15 - 25°C) im Originalbehältnis und Bleitopf gelagert werden.

17.5. Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln**Zubereitung**

Die Packung muss vor der Anwendung überprüft und die Aktivität muss mit einem Aktivimeter (Dosiskalibrator) bestimmt werden. Florbetaben (¹⁸F) darf nicht verdünnt werden.

Der Inhalt sollte unter aseptischen Bedingungen entnommen werden. Die Durchstechflaschen dürfen nicht vor der Desinfektion des Stopfens geöffnet werden, und die Lösung muss durch den Stopfen hindurch mittels Einwegspritze mit einer geeigneten Schutzabschirmung und sterilen Einwegnadeln oder mit einem dafür freigegebenen automatischen Anwendungssystem entnommen werden. Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn ihre Unversehrtheit nicht gewährleistet ist.

Qualitätskontrolle

Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell überprüft werden. Es dürfen nur klare Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind, verwendet werden.

17.6. Gesetzliche Bestimmungen

Die Anwendung radioaktiver Stoffe an Menschen ist durch die Strahlenschutzverordnung gesetzlich geregelt. Für den Umgang mit den radioaktiven Stoffen ist eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheitswesen erforderlich. Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen sowie der Beseitigung aller anfallenden radioaktiven Abfälle sind die Schutzvorkehrungen der oben erwähnten Verordnung zu beachten, um jede unnötige Strahlenbelastung von Patienten und Personal zu vermeiden. Die nicht verbrauchten radioaktiven Lösungen und die mit diesen kontaminierten Gegenstände müssen bis zum Abklingen der Aktivität auf die Freigrenze des Radionuklids in einem für diese Zwecke eingerichteten Abklingraum aufbewahrt werden. Die Strahlenschutzverordnung (StSV, SR 814.501) ist zu beachten.

18. Zulassungsnummer

66210

19. Packungen

Das Arzneimittel wird in einer farblosen 15 ml Mehrfachdosis Durchstechflasche aus Glas Typ I bereitgestellt, die mit einem Chlorobutylstopfen und einem Aluminiumsiegel verschlossen ist.

Jede Mehrfachdosis Durchstechflasche enthält 1.0 bis 10 ml Lösung, was zum Kalibrierzeitpunkt 300 bis 3000 MBq entspricht.

Aufgrund von Unterschieden im Herstellungsprozess können einige Durchstechflaschen mit punktiertem Gummistopfen ausgeliefert werden.

Packungsgrösse: eine Durchstechflasche

Abgabekategorie: A

20. ZulassungsinhaberIn

SWAN Isotopen AG

SWAN-Haus

Inselspital

CH-3010 BERN

21. Stand der Information

März 2017

1. Nom de la préparation

Neuraceq 300 MBq/ml Solution injectable.

2. Composition**2.1. Principe actif**Florbetaben (¹⁸F)**2.2. Excipients**

Acide ascorbique	4.4	mg/mL
Éthanol anhydre	118	mg/mL
Macrogol 400	200	mg/mL
Ascorbate de sodium	28.8	mg/mL
Eau pour injection	677.5	mg/mL

2.3. Spécifications

- Radionucléide [¹⁸F]-fluor
- Pureté du radionucléide ≥99%
- Pureté radiochimique ≥95%

3. Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Produit radiopharmaceutique prêt à l'emploi pour application directe par voie intraveineuse.

Solution limpide et incolore.

Chaque ml de solution injectable contient 300 MBq de florbetaben (¹⁸F) au moment de calibration, qui est indiqué sur l'emballage. Un flacon contient entre 1ml et 10 ml de solution injectable. L'activité par flacon est comprise entre 300 et 3000 MBq au moment de calibration.

4. Indications/possibilités d'emploi

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Neuraceq est un produit radiopharmaceutique indiqué pour l'évaluation par la tomographie par émission de positrons (TEP) de la densité des plaques séniles β amyloïdes dans le cerveau des patients adultes atteints de troubles cognitifs, pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) ou d'autres causes de troubles cognitifs. Neuraceq doit être utilisé en association avec une évaluation clinique.

Un examen négatif montre l'absence de plaque ou la présence de plaques éparées, infirmant ainsi le diagnostic de MA. Pour les limites relatives à l'interprétation d'un examen positif, voir rubriques 8.4 et 14.

5. Posologie/mode d'emploi

La TEP au florbetaben (¹⁸F) doit être prescrite par des cliniciens expérimentés dans la prise en charge clinique des maladies neurodégénératives.

Les images obtenues avec le Neuraceq doivent uniquement être interprétées par des médecins nucléaires formés à l'interprétation des images de TEP avec le florbetaben (¹⁸F).

En cas d'incertitude concernant la localisation de la substance grise et de la frontière substance blanche/grise sur l'image de TEP, il est recommandé d'utiliser des images récentes obtenues par tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) de façon à obtenir des images fusionnées TEP-TDM ou TEP-IRM (voir rubrique 8.4, Interprétation des images obtenues avec le Neuraceq).

Il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour cet examen.

5.1. Posologie

L'activité recommandée chez l'adulte est de 300 MBq de florbetaben (¹⁸F). La dose maximale à injecter est de 360 MBq et la dose injectée minimale ne doit pas être inférieure à 240 MBq. Le volume de Neuraceq à injecter peut varier de 0.5 à 10 ml de façon à délivrer l'activité cible de 300 MBq au moment de l'administration intraveineuse.

5.2. Populations spéciales**Patients âgés**

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge.

Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique

L'activité à administrer doit être considérée avec attention, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible chez ces patients. Voir rubrique 8.2. Aucune étude approfondie sur la marge posologique et l'ajustement n'a été réalisée avec ce médicament dans les populations normales et spécifiques. La pharmacocinétique du

florbetaben (¹⁸F) chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Neuraceq dans la population pédiatrique.

5.3. Mode d'administration

Neuraceq est destiné à un usage multidose et par voie intraveineuse.

L'activité du florbetaben (¹⁸F) doit être mesurée avec un activimètre (calibrateur de dose) juste avant l'injection.

Florbetaben (¹⁸F) ne doit pas être dilué.

La dose est administrée par injection intraveineuse lente en bolus (6 sec/ml) suivie d'un rinçage avec environ 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0.9 %) pour garantir l'administration de la dose entière. Si le volume d'injection est compris entre 0.5 et 1 ml, seules des seringues de taille appropriée (1 ml) doivent être utilisées et la seringue doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium (voir rubrique 17.5). L'injection du florbetaben (¹⁸F) doit se faire par voie intraveineuse, afin d'éviter l'irradiation pouvant résulter d'une extravasation locale et les artefacts d'imagerie.

5.4. Acquisition des images

Les images TEP seront acquises environ 90 minutes post-injection IV de florbetaben (¹⁸F) et dureront environ 20 minutes.

Les patients doivent être en décubitus dorsal et leur tête doit être positionnée de sorte à centrer le cerveau, cervelet y compris, dans le champ de vue du scanner TEP. Il est possible d'utiliser de l'adhésif ou d'autres dispositifs de contention flexibles pour réduire les mouvements de la tête. La reconstruction doit comprendre la correction de l'atténuation permettant d'obtenir des coupes transaxiales avec des pixels de taille comprise entre 2,0 et 3,0 mm.

6. Dosimétrie

Le tableau ci-dessous présente la dosimétrie telle que calculée à l'aide du logiciel OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment).

Les doses de rayonnement estimées absorbées par les organes sont énumérées dans le Tableau 1 : d'après des données obtenues sur des volontaires sains caucasiens (n = 17). Les calculs de dosimétrie ont été adaptés au modèle adulte (avec un poids corporel de 70 kg).

Tableau 1 : Doses à l'organe estimées absorbées dans le cadre d'une injection intraveineuse de Neuraceq à des sujets caucasiens

Organe	Dose à l'organe absorbée par unité d'activité administrée [mGy/MBq]
Surrénales	0,0130
Cerveau	0,0125
Seins	0,0074
Vésicule biliaire	0,137
Tractus gastro-intestinal	
Gros intestin inférieur	0,0351
Intestin grêle	0,0314
Estomac	0,0116
Gros intestin supérieur	0,0382
Coeur	0,0139
Reins	0,0238
Foie	0,0386
Poumons	0,0148
Muscles	0,00948
Ovaires	0,0156
Pancréas	0,0139
Moelle osseuse rouge	0,0122
Cellules ostéogéniques	0,0148
Peau	0,00689
Rate	0,0102
Testicules	0,00913
Thymus	0,00892

Organe	Dose à l'organe absorbée par unité d'activité administrée [mGy/MBq]
Thyroïde	0,00842
Vessie	0,0695
Utérus	0,0163
Autres organes	0,0110
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0193

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité recommandée maximale de 360 MBq pour un adulte de 70 kg est d'environ 7,0 mSv. Si un examen TDM est pratiqué simultanément dans le cadre de l'examen TEP, l'exposition aux radiations ionisantes augmentera d'une façon qui dépendra des réglages utilisés pour l'examen TDM. Pour une activité injectée de 360 MBq, la dose d'irradiation absorbée habituelle dans l'organe cible (le cerveau) est de 4,5 mGy.

Pour une activité injectée de 360 MBq, les doses d'irradiation absorbée habituelle délivrées aux principaux organes sont de 49,3 mGy (vésicule biliaire), 25,0 mGy (vessie), 13,8 mGy (paroi du gros intestin supérieur), 12,6 mGy (paroi du gros intestin inférieur), 11,3 mGy (intestin grêle) et 13,9 mGy (foie).

7. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

8. Mises en garde et précautions

8.1. Bénéfice individuel/justification des risques

Chez chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, être aussi basse que raisonnablement possible pour obtenir l'information diagnostique requise.

8.2. Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique

Chez ces patients, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement considéré, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible chez ces patients. Le florbetaben (¹⁸F) est principalement excrété par le système hépatobiliaire et les patients atteints d'insuffisance hépatique sont potentiellement plus exposés aux rayonnements. Voir rubrique 5.2.

8.3. Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Neuraceq dans la population pédiatrique.

8.4. Interprétation des images obtenues avec le Neuraceq

Les images obtenues avec le Neuraceq doivent uniquement être interprétées par des médecins nucléaires formés à l'interprétation des images de TEP avec le florbetaben (¹⁸F). Un examen négatif montre une densité nulle ou légère de plaque β-amyloïde corticale. Un examen positif montre une densité modérée à fréquente. Des erreurs d'interprétation des images dans l'estimation de la densité des plaques séniles β-amyloïdes du cerveau, notamment des faux négatifs et des faux positifs, ont été observées.

Les images de TEP sont interprétées selon des coupes transaxiales à l'aide d'une échelle de gris. Le médecin nucléaire doit comparer l'intensité du signal de la substance grise corticale à l'intensité maximale du signal de la substance blanche. Les images doivent être visualisées de façon méthodique (Figure 1) en commençant au niveau du cervelet, puis en remontant vers les lobes temporaux et frontaux latéraux jusqu'à la zone du cortex cingulaire postérieur et du précinéus pour finalement atteindre les lobes pariétaux.

L'interprétation des images se fait visuellement, en comparant l'activité dans la substance grise corticale avec l'activité dans la substance blanche corticale adjacente. Chacune de ces régions cérébrales, à savoir le lobe temporal latéral, le lobe frontal, le cortex cingulaire postérieur, le précinéus et les lobes pariétaux, doit être systématiquement estimée visuellement et évaluée d'après le score RCTU (Regional Cortical Tracer Uptake) (Tableau 2).

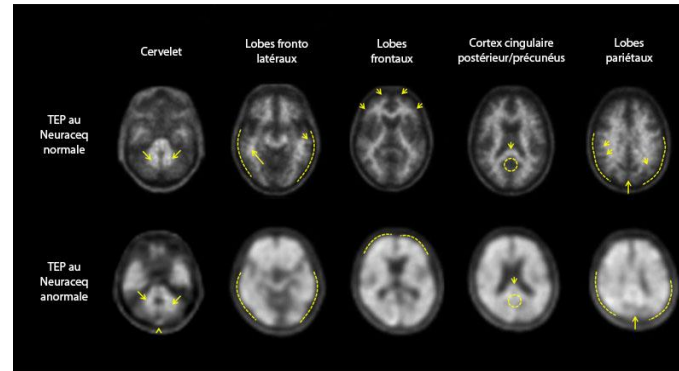
Tableau 2: Définitions de l'échelle d'évaluation RCTU (Regional Cortical Tracer Uptake [fixation corticale régionale du traceur])

Score RCTU	Conditions d'évaluation
1 Absence de fixation du traceur	La fixation du traceur (c.-à-d. l'intensité du signal) dans la substance grise au niveau de la région concernée est inférieure à celle observée dans la substance blanche.

Score RCTU	Conditions d'évaluation
2 Fixation modérée du traceur	Zone(s) plus petite(s) de fixation du traceur dans la substance grise supérieures ou égales à celles observées dans la substance blanche, se prolongeant au-delà du bord de la substance blanche jusqu'au bord cortical externe et observées sur la majorité des coupes concernant la région en question.
3 Fixation prononcée du traceur	Une zone confluyente importante de fixation du traceur dans la substance grise supérieure ou égale à celle observée dans la substance blanche, se prolongeant au-delà du bord de la substance blanche jusqu'au bord cortical externe et observée sur la majorité des coupes concernant la région en question.

Remarque : pour l'attribution d'un score de fixation du traceur dans le cortex, l'observation doit avoir été faite sur la majorité des coupes concernant la région en question.

Figure 1 : Cas de TEP au Neuraceq montrant des exemples de TEP au florbetaben (¹⁸F) négatives (ligne du haut) et positives (ligne du bas).



Le résultat global de l'évaluation visuelle de l'examen de TEP est basé sur l'individu qui interprète les images ; il s'agit d'un résultat binaire, à savoir « positif » ou « négatif ». Un sujet est considéré comme « positif » ou « négatif » d'après le score BAPL (Brain Amyloid Plaque Load) (Tableau 3) qui est dérivé des scores RCTU dans les quatre régions cérébrales (Tableau 2).

Tableau 3: Définitions du score BAPL (Brain Amyloid Plaque Load [étendue de la plaque amyloïde dans le cerveau]).

Evaluation	Score BAPL	Règle d'évaluation
Examen négatif	1	Examen ne révélant aucun dépôt bêta-amyloïde
	2	Examen révélant un dépôt bêta-amyloïde modéré
Examen positif	3	Examen révélant un dépôt bêta-amyloïde prononcé

Evaluation	Score BAPL	Règle d'évaluation
	3	Examen révélant un dépôt bêta-amyloïde prononcé
		Score RCTU 3 dans au moins une des 4 régions cérébrales

8.5. Limites d'utilisation

L'injection du florbetaben (¹⁸F) doit se faire par voie intraveineuse, afin d'éviter l'irradiation pouvant résulter d'une extravasation locale et les artefacts d'imagerie. Seul, un examen positif ne permet pas de poser le diagnostic de MA ou d'autres troubles cognitifs, le dépôt de plaques séniles dans la substance grise pouvant être observé chez des sujets âgés asymptomatiques et dans certaines démences neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie à corps de Lewy, maladie de Parkinson). Pour les limites d'utilisation chez les patients atteints de déficit cognitif léger (DCL), voir rubrique 14.

L'efficacité du florbetaben (¹⁸F) dans la prédiction du développement de la MA ou dans le suivi de la réponse au traitement n'a pas été établie (voir rubrique 14).

Certains examens peuvent être difficiles à interpréter en raison du bruit de l'image, d'une atrophie avec un ruban cortical affiné ou du flou de l'image qui peuvent entraîner des erreurs d'interprétation. En cas d'incertitude sur la localisation de la substance blanche et de la frontière substance grise – substance blanche sur l'image de TEP, et si une image récente de TDM ou d'IRM est disponible, l'interprète doit examiner l'image fusionnée TEP TDM ou TEP IRM pour clarifier la relation entre la radioactivité de la TEP et l'anatomie de la substance grise.

Une fixation accrue a été identifiée dans des structures extra-cérébrales comme le visage, le cuir chevelu et l'os. Une activité résiduelle peut parfois être observée dans le sinus sagittal médian (voir rubrique 15).

8.6. Après l'examen

Tout contact étroit avec des nourrissons et des femmes enceintes doit être limité pendant les 24 premières heures suivant l'injection.

8.7. Mises en garde spécifiques

Ce médicament contient jusqu'à 1,5 mmol (soit 33 mg) de sodium par dose. Cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

Ce médicament contient 15 % en volume d'éthanol (alcool), soit jusqu'à 1,2 g par dose, ce qui correspond à 30 ml de bière ou à 12,5 ml de vin par dose. Cela peut avoir un effet nocif chez les patients souffrant d'alcoolisme et doit également être pris en compte chez la femme enceinte ou allaitante et chez les populations à haut risque comme les patients atteints de maladie hépatique ou d'épilepsie.

Pour les précautions liées au risque environnemental, voir rubrique 17.6.

9. Interactions

Aucune étude in vivo d'interaction n'a été réalisée.

Dans des dosages de liaison au ligand radioactif avec un large panel de récepteurs, canaux ioniques et transporteurs animaux et humains, aucune liaison significative n'a été observée.

Les études in vitro utilisant des microsomes hépatiques humains n'ont révélé aucun potentiel d'inhibition du système enzymatique du cytochrome P450.

10. Grossesse, allaitement

10.1. Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est prévu d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si elle est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute, (si la femme a un retard de règles, si les règles sont très irrégulières, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (le cas échéant) doivent être proposées à la patiente.

10.2. Grossesse

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. Seuls les examens essentiels doivent par conséquent être

pratiqués pendant la grossesse, dans les cas où le bénéfice prévu est largement supérieur au risque encouru par la mère et le fœtus.

Aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte. Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer les effets de florbetaben (¹⁸F) sur la reproduction (voir rubrique 16).

10.3. Allaitement

On ignore si le florbetaben (¹⁸F) est excrété dans le lait maternel humain au cours de l'allaitement. Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une mère allaitante, il convient d'envisager la possibilité de repousser l'administration du radionucléide jusqu'à la fin de l'allaitement et de réfléchir au choix le plus approprié de produit radiopharmaceutique, en gardant à l'esprit que la radioactivité passe dans le lait maternel. Si l'administration est considérée comme nécessaire, l'allaitement doit être suspendu pendant 24 heures et le lait produit pendant cette période doit être éliminé. Tout contact étroit avec des nourrissons doit être limité pendant les 24 premières heures suivant l'injection.

10.4. Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

11. Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée à ce sujet.

12. Effets indésirables

12.1. Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Neuraceq repose sur des données obtenues sur 1090 administrations de Neuraceq à 872 sujets et 12 sujets ayant reçu un excipient. L'administration répétée à des intervalles d'un an n'a révélé aucune différence au niveau du profil de sécurité après la première, la deuxième ou la troisième administration.

12.2. Liste des effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Bien que ces effets indésirables puissent en réalité survenir à des fréquences moindres que celles indiquées ci-dessous, la taille de la base de données source n'a pas permis l'attribution de catégories de fréquence inférieures à la catégorie « peu fréquent » (≥1/1 000, <1/100).

Classes d'organes	Effets indésirables	Fréquence	
7	Affections gastro-intestinales	diarrhée, nausées	Peu fréquent
8	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	irritation au site d'injection, douleur au site d'injection, érythème au site d'application/d'injection	Fréquent
		douleur au site d'insertion du cathéter, gêne au site d'injection, hématome au site d'injection, chaleur au site d'injection, réaction au site de ponction, douleur au site de ponction du vaisseau, fatigue, sensation de chaleur, pyrexie	Peu fréquent
9	Affections hépatobiliaires	anomalie de la fonction hépatique	Peu fréquent
13	Investigations	augmentation de la créatininémie L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou favoriser le développement d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 5,8 mSv environ pour une activité maximale recommandée	Peu fréquent

Classes d'organes	Effets indésirables	Fréquence	
	de 300 MBq de florbetaben (18F), la probabilité de survenue de tels effets indésirables est faible.		
15	Affections musculo-squelettiques et systémiques	gêne au niveau des membres, douleurs au niveau des extrémités	Peu fréquent
17	Affections du système nerveux	sensation de brûlure, céphalées, névralgie, tremblements	Peu fréquent
23	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	hyperhidrose, éruption cutanée, éruption cutanée toxique	Peu fréquent
26	Affections vasculaires	rougeur du visage, hématome, hypotension	Peu fréquent

13. Surdosage

Etant donné la faible quantité de florbetaben (¹⁸F) dans chaque dose, un surdosage n'est pas censé entraîner d'effets pharmacologiques. En cas de surdosage, la dose effective attendue due à l'irradiation doit être réduite autant que possible en augmentant l'élimination du radionucléide de l'organisme par des mictions et des défécations fréquentes. Il peut être utile d'estimer la dose effective due à l'irradiation.

14. Propriétés / Effets

Classe pharmacothérapeutique : autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique, système nerveux central, code ATC : V09AX06.

14.1. Propriétés physiques

Le fluor (¹⁸F) se désintègre en oxygène stable (¹⁸O) avec une demi-vie d'environ 110 minutes en émettant un rayonnement positronique de 634 keV, suivi d'un rayonnement photonique d'annihilation de 511 keV.

14.2. Mécanisme d'action

Le florbetaben (¹⁸F) se lie aux plaques séniles β-amyloïdes dans le cerveau. *In vitro*, le florbetaben (¹⁸F) présente une affinité nanomolaire pour les fibrilles β-amyloïdes synthétiques et pour l'homogénat de cerveau atteint de la MA. En outre, la liaison du florbetaben (¹⁸F) aux plaques β-amyloïdes dans des sections de cerveau atteint de la MA *post mortem* a été démontrée par autoradiographie et étayée par immunohistochimie ou coloration de Bielschowsky.

Chez des patients en fin de vie, la corrélation quantitative *in vivo* entre la fixation du florbetaben (¹⁸F), dans la substance grise corticale et les dépôts bêta-amyloïdes dans les échantillons d'autopsie n'a pas été évaluée. La liaison *in vivo* du florbetaben (¹⁸F) aux autres structures amyloïdes ou aux autres structures ou récepteurs cérébraux reste inconnue.

14.3. Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques faibles présentes dans Neuraceq, le florbetaben (¹⁸F) n'a pas d'activité pharmacodynamique détectable. Dans les essais cliniques achevés, la fixation du florbetaben (¹⁸F) dans 7 zones corticales prédéfinies du cerveau (lobe frontal, lobe pariétal, lobe temporal latéral et médial, occipital, noyau caudé, cortex cingulaire postérieur/précunéus et circonvolution cingulaire antérieure) et dans le cortex cérébelleux a été mesurée quantitativement à l'aide des valeurs de fixation normalisées (Standardized Uptake Values, SUV). Les ratios de SUV corticales (SUVr par rapport au cortex cérébelleux) sont plus élevés chez les patients atteints de MA par rapport à ceux observés chez les volontaires sains.

14.4. Efficacité clinique

Une étude pivot réalisée sur 31 patients en fin de vie avait pour objectif de déterminer la performance diagnostique du florbetaben (¹⁸F) à détecter la densité des plaques séniles corticales (nulle ou légère contre modérée ou fréquente), d'après les critères CERAD. Les résultats de TEP ont été comparés avec la densité maximale des plaques séniles mesurée sur des sections de la circonvolution frontale médiane, des circonvolutions temporales supérieure et médiane, du lobe pariétal inférieur, de l'hippocampe et d'autres régions cérébrales à l'autopsie du patient. Le statut cognitif des patients n'a pas pu être déterminé de manière fiable. Pour les 31 patients, une lecture visuelle individuelle en aveugle de la TEP par 3 médecins nucléaires en a résulté en une sensibilité de l'interprétation majoritaire de 100 % (IC à 95 % : 80,5 à 100 %) et une spécificité de

85,7 % (IC à 95 % : 67,4 à 100 %). Dans une analyse *post hoc*, la sensibilité et la spécificité de l'interprétation majoritaire de la lecture visuelle individuelle de TEP par rapport à l'histopathologie dans une plus grande population (74 patients) étaient respectivement de 97,9 % (IC à 95 % : 93,8 à 100 %) et de 88,9 % (IC à 95 % : 77 à 100 %).

La sensibilité et la spécificité du florbetaben (¹⁸F) pour estimer le dépôt bêta-amyloïde ont été également étudiées dans une étude supplémentaire dans laquelle un groupe différent de 5 médecins nucléaires en aveugle formés sur support électronique a interprété les images obtenues sur 54 sujets suivis jusqu'à l'autopsie dans l'étude pivot. Les critères d'histopathologie ne correspondaient pas aux critères CERAD. Les résultats étaient inférieurs aux résultats obtenus dans l'étude pivot : une sensibilité comprise entre 77,5 et 90 % et une spécificité comprise entre 62,5 et 85,7 %. L'accord inter-évaluateurs d'après les valeurs de kappa selon Fleiss était compris entre 0,68 et 0,87. En comparant les résultats de la lecture de la TEP avec l'évaluation histopathologique obtenue pour tous les sujets (la même utilisée dans l'étude pivot d'origine et son analyse *post-hoc*), la sensibilité et la spécificité de l'interprétation majoritaire était respectivement de 100 % (IC à 95 % : 89,4 à 100 %) et 71,4 % (IC à 95 % : 52,1 à 90,8 %). Dans une étude longitudinale, 45 patients ayant reçu le diagnostic clinique de déficit cognitif léger (DCL) ont subi des examens TEP initiaux au florbetaben (¹⁸F) et ont été suivis pendant 24 mois pour évaluer la relation entre l'imagerie au florbetaben (¹⁸F) et les modifications du statut diagnostique. Au total, 29 (64,4 %) patients atteints de DCL étaient positifs d'après l'examen TEP au florbetaben (¹⁸F). Lors du suivi à 24 mois, 19 (42,2 %) étaient passés au diagnostic clinique de MA. Sur les 29 patients atteints de DCL ayant présenté un examen TEP positif, 19 (65,5 %) ont été cliniquement classés comme passés à un diagnostic clinique de MA après 24 mois, par rapport à 0 (0 %) des 16 patients ayant présenté un examen négatif. La sensibilité de la TEP au florbetaben (¹⁸F) à monter le taux de conversion d'un TCL en MA chez 19 patients convertis était de 100 % et la spécificité chez 26 patients non convertis était de 61,5 % (IC à 95 % : 42,8 à 80,2 %) ; le rapport de vraisemblance était de 2,60 (1,60 à 4,23). Le plan de cette étude ne permet pas d'estimer le risque de progression d'un TCL en MA clinique.

14.5. Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Neuraceq dans la population pédiatrique.

15. Pharmacocinétique

15.1. Distribution

Après injection intraveineuse en bolus, une concentration de radioactivité de 2 à 3 % de la dose injectée/est obtenue dans le plasma artériel 10 minutes après l'injection. Le florbetaben (¹⁸F) est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 98,5 %).

15.2. Fixation aux organes

La fixation de la radioactivité dans le cerveau est rapide, atteignant environ 6 % de la radioactivité injectée 10 minutes après l'injection. Les témoins sains ont présenté des taux relativement faibles de rétention de florbetaben (¹⁸F) dans le cortex. Le taux de fixation le plus élevé est observé au niveau du pons et d'autres régions de la substance blanche. Chez les patients atteints de MA, les régions corticales et les régions striales présentent une fixation significativement plus importante que chez les témoins. Chez les patients atteints de MA, une rétention importante est observée au niveau du pont et d'autres zones de la substance blanche. Dans certains cas, une fixation a également été identifiée dans des structures extra-cérébrales comme le visage et le cuir chevelu. La cause de cette accumulation n'est pas connue mais peut être due à l'accumulation du florbetaben (¹⁸F) ou de l'un de ses métabolites radioactifs, ou encore à la radioactivité du sang. Une activité résiduelle peut parfois être observée dans le sinus sagittal médian, probablement due à la présence du traceur dans le pool sanguin.

La base biophysique de la rétention de florbetaben (¹⁸F) dans la substance blanche du cerveau de l'être humain ne peut pas être catégoriquement expliquée. L'hypothèse selon laquelle la liaison non spécifique du produit radiopharmaceutique à la gaine de myéline contenant les lipides pourrait contribuer à la rétention dans la substance blanche a été formulée.

15.3. Elimination

Le florbetaben (¹⁸F) est éliminé du plasma des patients atteints de MA avec une demi-vie biologique moyenne d'environ 1 h. Aucune radioactivité n'a été mesurée dans le sang environ 4 heures après l'injection.

D'après les études *in vitro*, le florbetaben (¹⁸F) est principalement métabolisé par le CYP2J2 et le CYP4F2.

12 heures après l'injection, jusqu'à environ 30 % de la radioactivité injectée sont excrétés dans les urines. Les échéances ultérieures n'ont pas permis de quantifier une quelconque activité dans les urines.

15.4. Demi-vie

Le fluor (¹⁸F) a une demi-vie physique de 110 minutes.

12 heures après l'injection, 98,93 % de l'activité s'est affaiblie ; 24 heures après l'injection, 99,99 % de l'activité s'est affaiblie.

15.5. Insuffisance rénale/hépatique

La pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée.

16. Données précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en dose unique et répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La toxicité potentielle de 28 jours d'injections intraveineuses répétées de florbetaben a été évaluée chez des rats et des chiens, et la dose sans effet toxique observable (NOAEL) s'est avérée au moins 20 fois supérieure à la dose maximale administrée chez l'humain.

Aucune étude chronique et de cancérogénicité n'a été réalisée, le médicament n'étant pas destiné à être administré de façon régulière ou continue.

Aucune étude de reprotoxicité n'a été réalisée.

17. Remarques particulières**17.1. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

17.2. Influence sur les méthodes de diagnostic

Voir 8.5.

17.3. Stabilité

Jusqu'à 10 heures à compter de la production (fin de la synthèse). Le médicament peut seulement être utilisé jusqu'à l'heure du jour de production indiquée par *EXP* sur l'emballage.

17.4. Remarques concernant le stockage

Le médicament doit être conservé à température ambiante (15 - 25°C) dans son emballage d'origine et le récipient de plomb.

17.5. Instructions pour la préparation des radiopharmaceutiques**Méthode de préparation**

L'emballage doit être vérifié avant l'utilisation et l'activité mesurée avec un activimètre (calibreur de doses). Florbetaben (¹⁸F) ne doit pas être dilué. Les prélèvements de solution doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Les flacons ne doivent pas être ouverts avant d'avoir désinfecté le bouchon. La solution doit être prélevée à travers le bouchon à l'aide d'une seringue à usage unique équipée de la protection appropriée et d'une aiguille jetable stérile ou d'un système d'administration automatique autorisé. Si l'intégrité du flacon est compromise, le médicament ne doit pas être utilisé.

Contrôle qualité

La solution doit être inspectée visuellement avant l'utilisation. Seules les solutions limpides sans particule visible doivent être utilisées.

17.6. Dispositions légales

L'utilisation de substances radioactives chez l'homme est réglementée par l'ordonnance sur la radioprotection. Le maniement de substances radioactives est soumis à l'obtention d'un agrément délivré par Office fédéral pour la santé publique. Le maniement de substances radioactives ainsi que l'élimination des déchets radioactifs produits doivent respecter les mesures de protections décrites dans l'ordonnance mentionnée ci-dessous, afin d'éviter toute irradiation inutile d'un patient ou du personnel traitant. Les solutions

radioactives non utilisées ainsi que les containers contaminés par ces dernières doivent impérativement être conservées dans une pièce destinée à la décroissance de la radioactivité, jusqu'à diminution de la radioactivité en dessous du seuil de dérogation du nucléide concerné. L'ordonnance sur la radioprotection est à appliquer (ORap, SR 814.501).

18. Numéro d'autorisation

66210

19. Présentation

Le médicament est disponible en flacon en verre de type 1 multidose incolore de 15 ml muni d'un bouchon en chlorobutyle et d'une capsule en aluminium.

Chaque flacon unidose contient de 1.0 à 10 ml de solution, ce qui correspond à 300 à 3000 MBq à la date et heure de calibration.

En raison de différences au niveau du processus de fabrication, il est possible que certains flacons soient distribués avec des bouchons en caoutchouc percés.

Taille du conditionnement : un flacon

Catégorie de remise: A

20. Titulaire de l'autorisation

SWAN Isotopen AG

SWAN-Haus

Inselspital

CH-3010 BERN

21. Mise à jour de l'information

Mars 2017