

ALLEGATO 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neuraceq 300 MBq/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione iniettabile contiene 300 MBq di florbetaben (^{18}F) alla data e ora di calibrazione.

L'attività per flaconcino varia da 300 MBq a 3000 MBq alla data e ora di calibrazione.

Il fluoro (^{18}F) decade ad ossigeno stabile (^{18}O) con un'emivita di circa 110 minuti emettendo una radiazione di positroni di 634 keV, seguita da una radiazione da annichilazione fotonica di 511 keV.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene fino a 1,2 g di etanolo e fino a 33 mg di sodio per dose (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Neuraceq è un radiofarmaco indicato per la visualizzazione con la tomografia ad emissione di positroni (PET) della densità delle placche neuritiche di β -amiloide nel cervello di pazienti adulti con decadimento cognitivo che vengono valutati per la malattia di Alzheimer (AD) e altre cause di decadimento cognitivo. Neuraceq deve essere usato congiuntamente alla valutazione clinica.

Una scansione negativa indica placche scarse o assenti, il che non è compatibile con una diagnosi di AD. Per le limitazioni dell'interpretazione di una scansione positiva vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una scansione PET con florbetaben (^{18}F) deve essere richiesta da medici con esperienza nella gestione clinica delle patologie neurodegenerative.

Le immagini ottenute con Neuraceq devono essere interpretate solo da valutatori che hanno effettuato un training su come interpretare le immagini PET con florbetaben (^{18}F). Si raccomanda l'utilizzo di un esame recente del paziente con tomografia assiale computerizzata (TAC) o risonanza magnetica (RM), co-registrato, per ottenere un'immagine combinata PET-TAC o PET-MR in casi di incertezza sulla localizzazione della sostanza grigia e del margine sostanza grigia/bianca nella scansione PET (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

L'attività raccomandata per un adulto è 300 MBq di florbetaben (^{18}F). La dose massima non deve superare 360 MBq e non deve essere inferiore a 240 MBq al momento della somministrazione. Il volume di Neuraceq da iniettare può variare da 0,5 a 10 mL per fornire l'attività target di 300 MBq al momento della somministrazione endovenosa.

Popolazioni particolari

Anziani Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base all'età.

Insufficienza renale ed epatica

È richiesta un'attenta valutazione dell'attività da somministrare poiché in questi pazienti è possibile un'aumentata esposizione alle radiazioni (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati effettuati studi estesi per determinare il range e l'aggiustamento della dose del medicinale in popolazioni normali e speciali. La farmacocinetica di florbetaben (^{18}F) non è stata caratterizzata in pazienti con compromissione renale o epatica.

Popolazione pediatrica

Non vi è un uso rilevante di Neuraceq nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Neuraceq è per uso endovenoso ed è per uso multidose.

L'attività di florbetaben (^{18}F) deve essere misurata con un calibratore di dose immediatamente prima dell'iniezione.

Neuraceq non deve essere diluito.

La dose è somministrata mediante iniezione endovenosa lenta in bolo (6 sec/mL) seguita da un lavaggio con circa 10 mL di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare una completa erogazione della dose. Se il volume dell'iniezione varia tra 0,5 e 1 mL, devono essere utilizzate soltanto siringhe di misura appropriata (1 mL), e la siringa deve essere lavata con una soluzione di cloruro di sodio (vedere paragrafo 12) per completare l'erogazione della dose.

L'iniezione di florbetaben (^{18}F) deve essere endovenosa per evitare sia l'irradiazione provocata da stravasamento locale che artefatti dell'immagine.

Acquisizione dell'immagine

Deve essere acquisita un'immagine PET di 20 minuti iniziando circa 90 minuti dopo l'iniezione endovenosa di florbetaben (^{18}F).

I pazienti devono stare in posizione supina con la testa posizionata in modo da centrare il cervello, compreso il cervelletto, nel campo di visuale dello scanner PET. Per ridurre il movimento della testa può essere utilizzato del nastro adesivo o un altro sistema di contenimento flessibile. La ricostruzione deve comprendere la correzione dell'attenuazione per avere pixel trans-assiali di dimensioni comprese tra 2,0 e 3,0 mm.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Giustificazione per il beneficio/rischio individuale

Per ciascun paziente l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata sulla base del possibile beneficio. L'attività somministrata deve, in ogni caso, essere la più bassa possibile per ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

Compromissione renale e compromissione epatica

È richiesta un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio in questi pazienti poiché è possibile che l'esposizione alle radiazioni risulti aumentata. Florbetaben (^{18}F) è escreto principalmente attraverso il sistema epatobiliare e per i pazienti con compromissione epatica vi è la possibilità di un'aumentata esposizione alle radiazioni (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Per le informazioni sull'utilizzo nella popolazione pediatrica vedere paragrafi 4.2 o 5.1.

Interpretazioni delle immagini di Neuraceq

Le immagini ottenute con Neuraceq devono essere interpretate solo da valutatori che hanno effettuato un training su come interpretare le immagini PET con florbetaben (^{18}F).

Una scansione negativa indica una densità scarsa o assente di placche corticali di β -amiloide. Una scansione positiva indica una densità da moderata a frequente. Sono stati osservati errori di interpretazione dell'immagine nella stima della densità delle placche cerebrali neuritiche di β -amiloide, compresi falsi negativi e falsi positivi.

Le immagini PET sono lette con un orientamento trans-assiale usando una scala del grigio. Il lettore deve confrontare l'intensità del segnale della sostanza grigia corticale con l'intensità massima del segnale della sostanza bianca. Le immagini devono essere osservate in maniera sistematica (Figura 1) iniziando al livello del cervelletto e scorrendo verso l'alto attraverso i lobi temporale laterale e frontale, poi verso l'area della corteccia cingolata posteriore e il precuneo ed infine verso il lobo parietale.

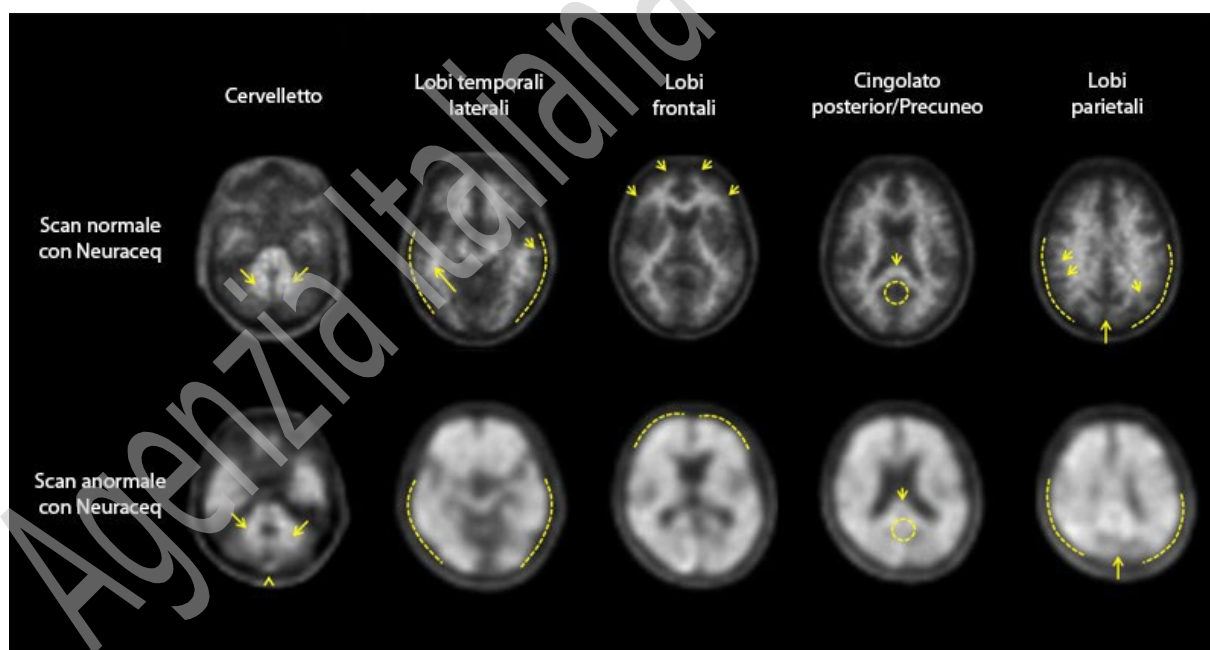
L'interpretazione delle immagini è fatta visivamente confrontando l'attività nella sostanza grigia corticale con l'attività della sostanza bianca corticale adiacente. Ognuna di queste regioni del cervello, la temporale laterale, la frontale, il cingolato posteriore, il precuneo e i lobi parietali devono essere valutati visivamente in modo sistematico e devono essere marcati in base al punteggio di captazione del tracciante nella regione corticale (RCTU) (Tabella 1).

Tabella 1: Definizioni della captazione del tracciante nella regione corticale (RCTU, regional cortical tracer uptake)

Punteggio della captazione del tracciante nella regione corticale	Condizione per l'assegnazione
1 (Nessuna captazione del tracciante)	La captazione del tracciante (cioè l'intensità del segnale) nella sostanza grigia della regione è inferiore rispetto alla sostanza bianca.
2 (Captazione del tracciante moderata)	Area o aree più piccole di captazione del tracciante uguali o superiori a quelle presenti nella sostanza bianca: che si estendono oltre il bordo della sostanza bianca verso il margine esterno corticale, coinvolgendo la maggior parte delle sezioni all'interno della rispettiva regione.
3 (Captazione del tracciante pronunciato)	Una ampia area confluyente di captazione del tracciante uguale o superiore a quella presente nella sostanza bianca: che si estende oltre il bordo della sostanza bianca verso il margine esterno corticale e che coinvolge l'intera regione, compresa la maggior parte delle sezioni all'interno della rispettiva regione.

Nota: per un punteggio di captazione del tracciante nella corteccia, la captazione deve essere presente nella maggior parte delle sezioni all'interno della regione in questione.

Figura 1: Casi di PET con Neuraceq che mostrano esempi di scansione negativa con florbetaben (¹⁸F) (fila in alto) e di scansione positiva (fila in basso).



La decisione complessiva che scaturisce dalla valutazione visiva della scansione PET è soggettiva e basata su un risultato binario dato come "positivo" o "negativo". Un soggetto è classificato come "positivo" o "negativo" in base al punteggio del carico di placche amiloidi cerebrali (BAPL) (Tabella 2) che deriva dai punteggi RCTU nelle quattro regioni del cervello (Tabella 1).

Tabella 2: Definizioni del carico di placche amiloidi cerebrali (BAPL, brain amyloid plaque load)

Assegnazione	Punteggio BAPL		Regola per l'assegnazione
Scansione negativa	1	Scansione senza deposizione di beta-amiloide	Punteggio RCTU 1 in ciascuna delle 4 regioni del cervello (lobi laterali temporali, lobi frontali, cingolato posteriore/precuneo, lobi parietali)
	2	Scansione con deposizione di beta-amiloide moderata	Punteggio RCTU 2 in una qualsiasi o tutte le regioni del cervello e nessun punteggio 3 in queste 4 regioni
Scansione positiva	3	Scansione con deposizione di beta-amiloide pronunciata	Punteggio RCTU 3 in almeno una delle 4 regioni del cervello

Uso di informazioni quantitative a supporto della valutazione visiva

Le informazioni quantitative generate dal software di quantificazione delle immagini con marchio CE per la quantificazione di scansioni PET del beta-amiloide possono essere utilizzate come ausilio all'interpretazione visiva (vedere paragrafo 5.1). Gli utenti che utilizzano il software con marchio CE devono essere formati dal produttore ed eseguire la quantificazione seguendo le istruzioni da questi fornite, compresi i controlli di qualità del processo quantitativo. I lettori devono interpretare visivamente la scansione e, successivamente, confrontare il risultato della quantificazione con gli intervalli tipici per le scansioni negative e positive. Se i valori di quantificazione non sono in linea con la valutazione visiva, il lettore deve esaminare i seguenti aspetti:

1. Se applicabile, è necessario esaminare il posizionamento della regione di interesse (*Region of Interest*, ROI) sulle regioni della sostanza grigia cerebrale senza includere aree significative della sostanza bianca o del liquido cerebrospinale (LCS). Occorre tenere in considerazione il potenziale impatto dell'atrofia e dell'allargamento ventricolare sulla quantificazione.
2. Il posizionamento delle ROI della regione di riferimento, se applicabile, deve essere esaminato per confermare l'adattamento della regione. Occorre considerare il potenziale impatto di eventuali anomalie strutturali sulla quantificazione.
3. È necessario rivedere le basi per una determinazione visiva positiva o negativa:
 - a. In caso di lettura visiva iniziale positiva per l'amiloide e di quantificazione negativa, il lettore deve considerare se l'interpretazione visiva positiva possa essere basata sulla ritenzione del tracciante in regioni non valutate dal software quantitativo. Una captazione focale può anche restituire una quantificazione negativa quando il software valuta una regione estesa. Una grave atrofia può anche determinare una riduzione del segnale e risultati quantitativi negativi.
 - b. In caso di lettura visiva iniziale negativa per l'amiloide e di quantificazione positiva per l'amiloide, è necessario controllare l'accurato posizionamento delle ROI nelle regioni di riferimento e nella corteccia per determinare se la sostanza bianca è campionata, il che potrebbe aumentare i valori di quantificazione.
4. L'interpretazione finale dell'immagine PET deve basarsi sulla lettura visiva dopo aver effettuato la revisione riassunta nei passaggi 1-3.

Limiti di utilizzo

Una scansione positiva non stabilisce in modo indipendente una diagnosi di AD o di altri disturbi cognitivi poiché la deposizione di una placca neuritica nella sostanza grigia può essere presente negli anziani asintomatici e in alcune demenze neurodegenerative (AD, demenza da corpi di Lewy,

demenza da morbo di Parkinson).

Per le limitazioni di utilizzo nei pazienti con deterioramento cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) vedere paragrafo 5.1.

L'efficacia di florbetaben (^{18}F) nel prevedere lo sviluppo di AD o nel monitorare la risposta alla terapia non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1).

Alcune scansioni possono essere difficili da interpretare a causa del rumore di fondo dell'immagine, della atrofia con assottigliamento corticale o di sfocature dell'immagine, che possono portare ad errori di interpretazione. Nei casi in cui vi è incertezza sulla localizzazione della sostanza grigia e margine della sostanza grigia/bianca sulla scansione PET, ed è disponibile un'immagine recente co-registrata di una TAC o RM, chi effettua l'interpretazione deve esaminare l'immagine combinata PET-TAC o PET-RM per chiarire la correlazione tra il reperto della PET e l'anatomia della sostanza grigia.

È stata identificata un'aumentata captazione in strutture extracerebrali come viso, cuoio capelluto e ossa in alcuni casi. A volte può essere osservata un'attività residua nel seno medio sagittale (vedere paragrafo 5.2).

Dopo la procedura

Il contatto ravvicinato con bambini e donne in stato di gravidanza deve essere limitato durante le prime 24 ore successive all'iniezione.

Avvertenze specifiche

Questo medicinale contiene 33 mg di sodio per dose equivalente a 1,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 15 vol % di etanolo (alcol), ad es. fino a 1,2 g per dose equivalenti a 30 mL di birra, 12,5 mL di vino per dose.

Può essere dannoso per gli alcolisti.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie del fegato o epilessia.

Per le precauzioni riguardanti il rischio ambientale vedere paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo*.

Nei dosaggi di binding con ligando radioattivo non è stato trovato un legame significativo usando un ampio pannello di recettori animali ed umani, canali ionici e trasportatori.

Studi *in vitro* usando microsomi epatici umani, non hanno indicato alcun potenziale di inibizione del sistema enzimatico citocromo P450.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Quando è prevista la somministrazione di radiofarmaci ad una donna potenzialmente fertile, è importante determinare se è o non è in stato di gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbi riguardo ad una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, etc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Gravidanza:

Le metodiche che utilizzano radionuclidi impiegate su donne in stato di gravidanza generano radiazioni che coinvolgono il feto. Pertanto, durante la gravidanza devono essere eseguiti soltanto gli esami ritenuti essenziali, quando il probabile beneficio supera di gran lunga il rischio per la madre e per il feto.

Non sono stati condotti studi nelle donne in stato di gravidanza. Non sono stati eseguiti studi negli animali per valutare gli effetti di florbetaben (^{18}F) sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3.)

Allattamento

Non è noto se florbetaben (^{18}F) sia escreto nel latte materno. Prima di somministrare radiofarmaci ad una madre che sta allattando, si deve valutare la possibilità di ritardare la somministrazione del radionuclide fino a quando la madre abbia terminato l'allattamento e considerare se sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo presente l'eliminazione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è ritenuta necessaria, l'allattamento deve essere interrotto per 24 ore e il latte prodotto deve essere eliminato.

Il contatto ravvicinato con bambini deve essere limitato durante le prime 24 ore successive all'iniezione.

Fertilità

Non sono stati svolti studi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Neuraceq non ha influenze sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza generale di Neuraceq è basato sui dati provenienti da 1,295 somministrazioni di Neuraceq a 1,077 soggetti e da 12 soggetti che hanno ricevuto il veicolo. Dosaggi ripetuti ad intervalli annuali hanno mostrato che non vi erano differenze nel profilo di sicurezza dopo il primo, secondo o terzo dosaggio.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate sotto le voci relative alla frequenza in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3: Elenco degli effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune
<u>Patologie del sistema nervoso</u>		Sensazione di bruciore Cefalea Nevralgia Tremore
<u>Patologie vascolari</u>		Ipotensione Vampate Ematoma
<u>Patologie gastrointestinali</u>		Diarrea Nausea
<u>Patologie epatobiliari</u>		Funzione epatica anormale
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>		Eruzione cutanea tossica Eruzione cutanea Iperidrosi
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>		Dolore alle estremità Fastidio agli arti
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Dolore in sede di iniezione Eritema in sede di iniezione/applicazione	Piressia Affaticamento Sensazione di calore Dolore in sede di puntura del vaso Dolore nella sede del catetere Ematoma in sede di iniezione Irritazione in sede di iniezione Reazione in sede di puntura Fastidio in sede di iniezione Calore in sede di iniezione
<u>Esami diagnostici</u>		Aumento della creatinina ematica

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è legata all'induzione di cancro e al potenziale sviluppo di difetti ereditari. Poiché quando viene somministrata la massima attività raccomandata di 300 MBq di florbetaben (^{18}F) la dose efficace è 5,8 mSv, è previsto che queste reazioni avverse si verifichino con una bassa probabilità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

A causa della piccola quantità di florbetaben (^{18}F) in ciascuna dose, non è previsto che il sovradosaggio provochi effetti farmacologici. In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazione, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta laddove possibile aumentando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo mediante frequente minzione e defecazione. Può essere utile stimare la dose efficace che era stata applicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaci diagnostici, sistema nervoso centrale;
codice ATC: V09AX06

Meccanismo d'azione

Florbetaben (^{18}F) si lega alle placche neuritiche di β -amiloide del cervello. *In vitro*, florbetaben (^{18}F) mostra un'affinità di legame nanomolare alle fibrille di β -amiloide e agli omogenati di cervello con AD. Inoltre, il legame di florbetaben (^{18}F) alle placche di β -amiloide in sezioni post-mortem di cervello con AD, è stato dimostrato mediante autoradiografia e supportato dai risultati ottenuti mediante immunostochimica o colorazione di Bielschowsky.

Non è stata valutata *in vivo* in pazienti terminali la correlazione quantitativa tra la captazione di florbetaben (^{18}F) nella sostanza grigia corticale e le deposizioni di β -amiloide in campioni provenienti da autopsia. Il legame *in vivo* di florbetaben (^{18}F) ad altre strutture amiloidi o altre strutture o recettori cerebrali rimane non nota.

Effetti farmacodinamici

Alle basse concentrazioni chimiche presenti in Neuraceq, florbetaben (^{18}F) non ha alcuna attività farmacodinamica rilevabile.

Negli studi clinici conclusi, è stata misurata la captazione di florbetaben (^{18}F) in 7 aree corticali predefinite del cervello (frontale, parietale, latero e medianotemporale, occipitale, caudato, corteccia posteriore del cingolato/precuneo e giro cingolato anteriore) e della corteccia del cervelletto usando valori standardizzati di captazione (*standardized uptake values*, SUV). I rapporti SUV corticali (SUVr, relativi alla corteccia del cervelletto) sono maggiori in pazienti con AD rispetto a quelli dei volontari sani.

Efficacia clinica

Uno studio pivotal in 31 pazienti terminali ha avuto lo scopo di stabilire la performance diagnostica di florbetaben (^{18}F) nel rilevare la densità della placca corticale neuritica (assente o scarsa contro moderata o frequente) secondo i criteri CERAD. I risultati della PET sono stati confrontati con la densità massima della placca neuritica misurata nelle sezioni del giro medio frontale, giro superiore e medio temporale, lobo parietale inferiore, ippocampo e altre regioni cerebrali, all'autopsia del paziente. Non è stato possibile stabilire lo stato cognitivo dei soggetti in modo affidabile. In tutti i 31 soggetti, una lettura visiva in cieco della PET per soggetto da parte di 3 valutatori in cieco è risultata in una sensibilità della maggioranza delle letture pari al 100% (95% CI: 80,5-100%) ed una specificità del 85,7% (95% CI: 67,4-100%). In un'analisi post-hoc, sensibilità e specificità della maggioranza delle letture visive della PET per soggetto rispetto alla istopatologia in una popolazione più ampia (74 pazienti) sono risultate pari a 97,9% (95% CI: 93,8-100%) e 88,9% (95% CI: 77-100%).

La sensibilità e la specificità per stimare la deposizione beta-amiloide di florbetaben (^{18}F) è stata ulteriormente valutata in un altro studio, in cui un diverso gruppo di 5 valutatori in cieco, addestrati con mezzi informatici, ha interpretato immagini di 54 soggetti seguite da autopsia nello studio pivotal. I criteri dell'istopatologia non erano corrispondenti ai criteri CERAD. I risultati sono stati inferiori a quelli ottenuti nella sperimentazione pivotal: intervallo di sensibilità tra 77,5 e 90% e intervallo di specificità tra 62,5 e 85,7%. La concordanza tra gli operatori usando i valori kappa di Fleiss variava da 0,68 a 0,87. Confrontando i risultati delle letture delle scansioni PET con la valutazione istopatologica raccolta per tutti i soggetti (gli stessi utilizzati per lo studio pivotal originale e la sua analisi post-hoc), la maggior parte delle letture di sensibilità e specificità erano 100% (95% CI: 89,4-100%) e 71,4% (95% CI: 52,1-90,8%), rispettivamente.

In uno studio longitudinale, 45 soggetti con diagnosi clinica di deterioramento cognitivo lieve (MCI), sono stati sottoposti a scansione PET con florbetaben (^{18}F) al basale e sono stati seguiti per 24 mesi per valutare la correlazione tra la visualizzazione con florbetaben (^{18}F) e i cambiamenti nello stato diagnostico. 29 (64,4%) dei pazienti MCI sono risultati positivi alla scansione PET con florbetaben (^{18}F). Al follow-up di 24 mesi, 19 (42,2%), sono passati ad AD clinico. Dei 29 soggetti con MCI che avevano una scansione PET positivo, 19 (65,5%) sono stati classificati clinicamente come passati a AD clinico dopo 24 mesi rispetto a 0 (0%) dei 16 che avevano la scansione negativa. La sensibilità della scansione con florbetaben (^{18}F) per mostrare il tasso di conversione da MCI a AD nei 19 pazienti convertiti è stata del 100%, la specificità nei 26 non convertiti è risultata del 61,5% (95% CI: 42,8-80,2%) mentre il tasso di probabilità di essere positivo è risultata pari a 2,60 (1,60-4,23). Il disegno dello studio non permette di stimare il rischio di progressione da MCI ad AD clinica.

Uso aggiuntivo di informazioni quantitative per l'interpretazione delle immagini

L'affidabilità dell'uso di informazioni quantitative come ausilio all'ispezione visiva è stata analizzata in uno studio clinico retrospettivo che ha valutato (i) le prestazioni diagnostiche (ovvero sensibilità e specificità) della valutazione quantitativa delle scansioni PET con florbetaben rispetto alla conferma istopatologica nell'individuazione delle placche neuritiche di beta-amiloide nel cervello di pazienti in fin di vita (n=81) e di controlli sani cognitivamente normali giovani (n=10) e (ii) la concordanza tra la maggioranza visiva interpretata da cinque lettori indipendenti in cieco e la valutazione quantitativa delle scansioni PET con florbetaben (n=386). Al fine di stimare il carico di beta-amiloide con i rapporti dei valori standardizzati di captazione (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) o centiloidi (MIMneuro v.7.1.2) sono stati utilizzati tre pacchetti software con marchio CE che utilizzano l'intero cervello come regione di riferimento. Tutte le scansioni sono state sottoposte a controllo di qualità per garantire il corretto posizionamento delle regioni di interesse; i casi che non hanno superato il controllo di qualità sono stati esclusi dall'analisi (in media il 2,6% dei casi analizzati mediante software con marchio CE). La sensibilità e la specificità medie dei tre pacchetti software con marchio CE per la quantificazione dell'amiloide sono state rispettivamente del $95,8 \pm 1,8\%$ e del $98,1 \pm 1,4\%$. Le soglie per la quantificazione dell'amiloide sono state ricavate da campioni con conferma post-mortem dello stato dell'amiloide cerebrale come evidenza standard (dalla coorte di autopsie dello studio clinico pivotal) tramite l'analisi della curva delle caratteristiche operative del ricevitore (ROC). In un secondo set di dati, le soglie derivate sono state utilizzate per classificare una coorte di test e per confrontare la valutazione quantitativa binaria e la lettura visiva. In un set di dati sottoposto a controllo di qualità, la concordanza media tra la lettura visiva e i pacchetti software con marchio CE è stata del $91,2 \pm 1,7\%$ e del $96,2 \pm 1,8\%$ in un sottoinsieme in cui un gruppo di lettori ha raggiunto il consenso nella valutazione visiva, ovvero tutti i lettori hanno valutato le scansioni nello stesso modo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con florbetaben (^{18}F) in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica poiché la malattia o la condizione per la quale questo medicinale, si verifica soltanto nella popolazione adulta e il medicinale specifico non rappresenta un beneficio terapeutico significativo sui trattamenti esistenti per i pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Dopo l'iniezione per bolo endovenoso si raggiunge una concentrazione della radioattività di 2-3% dose iniettata/L nel plasma arterioso 10 minuti dopo l'iniezione.

Florbetaben (^{18}F) è altamente legato alle proteine plasmatiche (>98.5%).

Captazione nell'organo

La captazione della radioattività nel cervello è rapida e raggiunge circa il 6% della radioattività iniettata 10 minuti dopo l'iniezione.

I controlli sani mostrano livelli relativamente bassi di ritenzione di florbetaben (^{18}F) nella corteccia. Il livello più alto di captazione è nel ponte ed in altre regioni della sostanza bianca. Nei soggetti con AD le regioni corticali e striatali mostrano una captazione significativamente superiore rispetto ai controlli. Nei soggetti con AD, come nei controlli, c'è un'alta ritenzione nel ponte e in altre aree della sostanza bianca.

In alcuni casi è stata identificata una captazione anche in strutture extracerebrali come viso, cuoio capelluto e ossa. Il motivo di questo accumulo non è noto ma potrebbe essere dovuto all'accumulo di florbetaben (^{18}F) o ad uno qualsiasi dei suoi metaboliti radioattivi, o alla radioattività del sangue. Può talvolta essere osservata attività residua nel seno sagittale medio, probabilmente dovuta alla presenza di tracciante nel pool ematico.

La base biofisica della ritenzione di florbetaben (^{18}F) nella sostanza bianca nel cervello di un umano vivente non può essere spiegata in modo conclusivo. E' stato ipotizzato che il legame non specifico del radiofarmaco alla guaina mielinica contenente lipidi può contribuire alla ritenzione nella sostanza bianca.

Eliminazione

Florbetaben (^{18}F) è eliminato dal plasma dei pazienti con AD con un'emivita biologica media di circa 1 ora. Circa 4 ore dopo l'iniezione non vi è più radioattività misurabile nel sangue.

In base ad esami *in vitro* florbetaben (^{18}F) è metabolizzato principalmente da CYP2J2 e CYP4F2.

Dodici ore dopo l'iniezione, fino a circa il 30% della radioattività iniettata è escreta nelle urine. I tempi oltre quell'intervallo non permettono una ulteriore quantificazione dell'attività nelle urine.

Emivita

Il fluoro(^{18}F) ha un'emivita fisica di 110 minuti.

Dodici ore dopo l'iniezione il 98,93% dell'attività è decaduta, 24 ore dopo l'iniezione il 99,99% dell'attività è decaduta.

Compromissione renale/epatica

La farmacocinetica non è stata caratterizzata in pazienti con compromissione renale o epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non rivelano alcun pericolo particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità. La tossicità potenziale di 28 giorni di iniezioni endovenose ripetute di florbetaben (^{18}F) è stata esaminata in ratti e cani, e il NOAEL è risultato almeno 20 volte la dose massima nell'uomo.

Non sono stati eseguiti studi cronici e di carcinogenicità poiché il medicinale non è destinato ad una somministrazione regolare o continua.

Non sono stati eseguiti studi sulla tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido ascorbico
Etanolo anidro
Macrogol 400
Sodio ascorbato (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Fino a 10 ore dalla fine della sintesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

I radiofarmaci devono essere conservati in conformità alle normative nazionali sui materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro incolori da 15 mL di tipo I, chiusi con un tappo di clorobutile ed un sigillo di alluminio.

Ogni flaconcino multidose contiene da 1 a 10 mL di soluzione, corrispondenti a 300-3000 MBq alla data e ora di calibrazione (ToC).

Come conseguenza delle differenze nel processo di produzione, è possibile che alcuni flaconcini siano distribuiti con tappi di gomma perforati.

Confezione: un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da persone autorizzate in strutture cliniche appositamente designate. Il loro ricevimento, conservazione, utilizzo, trasferimento e smaltimento sono soggetti alle norme e/o alle opportune autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti.

I radiofarmaci devono essere preparati secondo modalità che soddisfino sia i requisiti di radioprotezione sia di qualità farmaceutica. Devono essere adottate precauzioni di asepsi appropriate.

Se l'integrità del flaconcino è compromessa, questo non deve essere usato.

Le procedure di somministrazione devono essere svolte in modo da minimizzare il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione degli operatori. È obbligatorio l'uso di una schermatura adeguata.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone (comprese operatrici sanitarie in stato di gravidanza) per irradiazione esterna o per contaminazione da versamenti di urina, vomito ecc. Devono pertanto essere adottate le dovute precauzioni di protezione dalle radiazioni in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Life Radiopharma Berlin GmbH
Max-Planck-Straße 4
12489 Berlin
Germania
e-mail: gra@life-mi.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/906/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20. febbraio 2014
Data del rinnovo dell'autorizzazione: 20. novembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

La tabella sottostante mostra la dosimetria calcolata usando il software OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment).

Le dosi stimate di radiazione assorbite dagli organi sono elencate nella Tabella 4, fornendo dati da volontari Caucasicci sani (n=17). I calcoli dosimetrici sono stati adattati al modello degli adulti (con un peso corporeo di 70 kg).

Tabella 4: Stima delle dosi di radiazione assorbita dall'iniezione endovenosa di Neuraceq in soggetti Caucasicci

Organo	Dose assorbita per attività somministrata [mGy/MBq]
Ghiandola surrenale	0,0130
Cervello	0,0125
Mammelle	0,0074
Cistifellea	0,137
Tratto gastrointestinale	
Intestino crasso inferiore	0,0351
Intestino tenue	0,0314
Stomaco	0,0116
Intestino crasso superiore	0,0382
Cuore	0,0139
Reni	0,0238
Fegato	0,0386

Polmoni	0,0148
Muscoli	0,00948
Ovaie	0,0156
Pancreas	0,0139
Midollo osseo	0,0122
Cellule osteogeniche	0,0148
Cute	0,00689
Milza	0,0102
Testicoli	0,00913
Timo	0,00892
Tiroide	0,00842
Vescica	0,0695
Utero	0,0163
Organi rimanenti	0,0110
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0193

La dose efficace che risulta dalla somministrazione di un'attività massima raccomandata di 360 MBq per un adulto che pesa 70 kg è di circa 7,0 mSv. Se viene eseguita contemporaneamente una TAC come parte della procedura PET, l'esposizione alla radiazione ionizzante aumenterà di una quantità dipendente dalle impostazioni usate nell'acquisizione della TAC. Per un'attività somministrata di 360 MBq la tipica dose di radiazione all'organo bersaglio (cervello) è 4,5 mGy.

Per l'attività somministrata di 360 MBq le dosi tipiche di radiazione erogate agli organi critici, cistifellea, vescica, parete dell'intestino crasso superiore, parete dell'intestino crasso inferiore, intestino tenue e fegato sono 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy e 13,9 mGy, rispettivamente.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Metodo di preparazione

La confezione deve essere controllata prima dell'uso e l'attività deve essere misurata usando un calibratore di dose.

I prelievi devono essere fatti in condizioni di asepsi. I flaconcini non devono essere aperti prima di aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata mediante il tappo usando una siringa monouso dotata di uno schermo protettivo adeguato e di un ago sterile monouso o usando un sistema autorizzato di applicazione automatizzata. Se l'integrità del flaconcino è compromessa, il prodotto non deve essere usato.

Florbetaben (^{18}F) non deve essere diluito.

La dose è somministrata mediante iniezione endovenosa lenta in bolo (6 sec/mL) seguita da un lavaggio con circa 10 mL di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare una completa erogazione della dose. Se il volume di iniezione varia tra 0,5 e 1 mL, devono essere utilizzate soltanto siringhe di misura appropriata (1 mL) e la siringa deve essere lavata con una soluzione di cloruro di sodio.

L'iniezione di florbetaben (^{18}F) deve essere endovenosa per evitare l'irradiazione provocata da stravasamento locale ed anche artefatti dell'immagine.

Controllo di qualità

La soluzione deve essere controllata visivamente prima dell'uso. Devono essere usate solo soluzioni limpide prive di particelle visibili.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

BV Cyclotron VU
De Boelelaan 1081
1081 HV Amsterdam
Paesi Bassi

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

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

Curium PET France
14 rue de la Grange aux Belles
75010 Parigi
Francia

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

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

Life Radiopharma Berlin GmbH
Max-Planck-Strasse 4
12489 Berlin
Germania

Life Radiopharma Warszawa Sp. z o.o.
ul. Szeligowska 3
05-850 Szeligi
Polonia

Life Radiopharma Bonn GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Germania

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

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

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

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

Curium Pharma Ireland Limited
Blackrock Clinic
Blackrock
Co. Dublino, A94 E4X7
Irlanda

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

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

Seibersdorf Labor GmbH
Grundstueck Nr. 482/2 EZ 98 KG2444 Seibersdorf
Austria

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgio

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RPM)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possano portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il programma educativo con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che, in seguito a discussione ed accordo con l'Autorità Nazionale Competente in ogni Stato Membro in cui Neuraceq è commercializzato, al lancio e dopo il lancio, tutti i medici che utilizzeranno Neuraceq abbiano accesso ad un programma di formazione al fine di garantire un'interpretazione accurata e affidabile delle immagini PET.

Il programma di formazione deve comprendere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni sulla patologia da sostanza amiloide nella malattia di Alzheimer;
- Informazioni rilevanti sull'impiego di Neuraceq come tracciante PET per la sostanza β -amiloide comprese le indicazioni approvate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, le limitazioni d'uso di Neuraceq, gli errori di interpretazione, le informazioni sulla sicurezza ed i risultati degli studi clinici che informano sull'uso diagnostico di Neuraceq;
- Analisi dei criteri di lettura dell'immagine PET compreso il metodo di esame dell'immagine, i criteri di interpretazione, e le immagini che mostrano il metodo di lettura;
- Il materiale di formazione deve includere casi dimostrativi di immagini PET con Neuraceq con la corretta interpretazione della scansione PET da parte di un valutatore esperto; scansioni PET con Neuraceq per l'auto-valutazione e una procedura di auto-qualifica da consegnare a ciascun partecipante al corso. La formazione deve comprendere un numero sufficiente di casi chiaramente positivi e negativi ed anche casi di livello intermedio. Se possibile, i casi devono essere confermati mediante istopatologia.
- Deve essere garantita l'esperienza e l'idoneità del personale che conduce il corso di formazione.