

Neuraceq 300 MBq/ml solution injectable

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neuraceq 300 MBq/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution injectable contient 300 MBq de florbetaben (¹⁸F) aux date et heure de calibration.

L'activité par flacon est comprise entre 300 et 3 000 MBq aux date et heure de calibration.

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

Excipient(s) à effet notoire

Ce médicament contient jusqu'à 1,2 g d'éthanol et jusqu'à 33 mg de sodium par dose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Neuraceq est un produit radiopharmaceutique indiqué pour l'évaluation, par tomographie par émission de positons (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 4.4 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

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 4.4).

Posologie

L'activité recommandée chez l'adulte est de 300 MBq de florbetaben (^{18}F). 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.

Populations spéciales

Personnes âgées

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 4.4).

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 (^{18}F) 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.

Mode d'administration

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

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

Neuraceq 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 12).

L'injection du florbetaben (^{18}F) doit se faire par voie intraveineuse, afin d'éviter l'irradiation pouvant résulter d'une extravasation locale et les artefacts d'imagerie.

Acquisition des images

Les images TEP seront acquises environ 90 minutes post-injection IV de florbetaben (^{18}F) 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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.

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 4.2).

Population pédiatrique

Pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique, voir rubrique 4.2 ou 5.1.

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 précunéus pour finalement atteindre les lobes pariétaux.

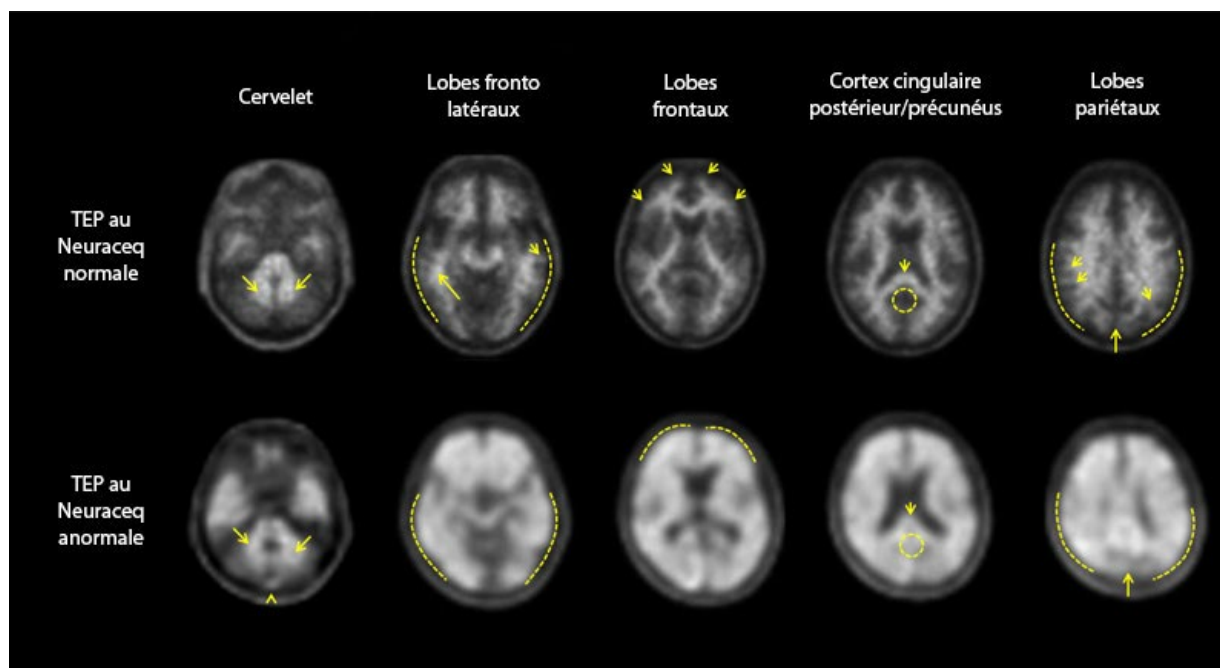
L'interprétation des images se fait visuellement, en comparant l'activité dans la substance grise corticale avec l'activité dans la substance blanche corticale adjacente. Chacune de ces régions cérébrales, à savoir le lobe temporal latéral, le lobe frontal, le cortex cingulaire postérieur, le précunéus et les lobes pariétaux, doit être systématiquement estimée visuellement et évaluée d'après le score RCTU (Regional Cortical Tracer Uptake) (Tableau 1).

Tableau 1 : 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.
2 Fixation modérée du traceur	Zone(s) plus petite(s) de fixation du traceur 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 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 2) qui est dérivé des scores RCTU dans les quatre régions cérébrales (Tableau 1).

Tableau 2 : Définitions du score BAPL (Brain Amyloid Plaque Load [étendue de la plaque amyloïde dans le cerveau]).

Évaluation	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
		Score RCTU 2 dans au moins une des 4 régions cérébrales et aucun score 3 dans ces 4 régions
		Score RCTU 3 dans au moins une des 4 régions cérébrales

Utilisation de l'information quantitative comme appoint à une évaluation visuelle

Les informations quantitatives générées par le logiciel de quantification d'image portant le marquage CE, pour la quantification d'images de TEP des radiopharmaceutiques des plaques bêta-amyloïdes peuvent être utilisées comme appoint à une interprétation visuelle (voir rubrique 5.1). Les utilisateurs du logiciel portant le marquage CE doivent être formés par le fabricant et doivent effectuer la quantification conformément aux instructions de celui-ci, y compris des contrôles de qualité du processus quantitatif. Les lecteurs doivent interpréter visuellement les coupes de TEP de l'ensemble de l'encéphale puis comparer le résultat de la quantification avec les zones types cérébrales jugées comme négatives et positives. Si les valeurs de la quantification sont en contradiction avec l'évaluation visuelle, le lecteur doit revoir les aspects suivants :

1. Le cas échéant, il convient d'examiner l'emplacement de la région d'intérêt (RCI) sur les régions de matière grise du cerveau sans inclure de zones significatives de la matière blanche ou de LCR. Les répercussions potentielles de l'atrophie et l'élargissement ventriculaire sur la quantification doivent être envisagées.
2. L'emplacement de la ou des régions RCI de référence, le cas échéant, doit être examiné pour confirmer la concordance de la région. Les répercussions potentielles de possibles anomalies structurelles sur la quantification doivent être envisagées.
3. La base pour une détermination positive ou négative visuelle de présence de plaques bêta-amyloïdes doit être examinée :
 - a. En cas de lecture visuelle initiale positive et de quantification négative pour la présence de plaques amyloïdes, le lecteur doit déterminer si l'interprétation visuelle positive peut être due à la fixation du radiopharmaceutique (RP) dans des régions non évaluées par le logiciel de quantification. Une fixation focale du RP peut également conduire à une quantification négative lorsque le logiciel évalue une grande région. Une atrophie sévère peut également conduire à une diminution de la fixation par effet de volume partiel et à des résultats quantitatifs négatifs.
 - b. Dans le cas d'une lecture visuelle initiale négative sur la présence de plaques beta-amyloïdes et d'une quantification positive dans une ou plusieurs régions cérébrales le positionnement précis de la/des RCI dans les régions de référence et le cortex doit être vérifié pour déterminer si de la matière blanche est échantillonnée, ce qui peut augmenter les valeurs de quantification.
4. L'interprétation finale de la TEP avec un RP des plaques beta-amyloïdes doit être basée sur la lecture visuelle qui a été soumise à l'examen résumé dans les étapes 1 à 3.

Limites d'utilisation

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 (MA, maladie à corps de Lewy, maladie de Parkinson).

Pour les limites d'utilisation chez les patients atteints de déficit cognitif léger (DCL), voir rubrique 5.1.

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 5.1).

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 matière grise et de la frontière matière grise/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.

Dans certains cas, une augmentation de la fixation a été identifiée dans des structures extra-cérébrales telles que le visage, le cuir chevelu et l'os. Une activité résiduelle peut parfois être observée dans le sinus sagittal médian (voir rubrique 5.2).

Après l'examen

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

Mises en garde spécifiques

Ce médicament contient 33 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 1,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 15 % de vol d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à 1,2 g par dose, ce qui équivaut à 30 ml de bière, 12,5 ml de vin par dose.

Dangereux en cas d'utilisation chez les personnes alcooliques.

À prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Pour les précautions liées au risque environnemental, voir rubrique 6.6.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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.

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 5.3).

Allaitement

On ignore si le florbetaben (¹⁸F) est excrété dans le lait maternel humain. 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.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Neuraceq n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Neuraceq repose sur des données obtenues sur 1 295 administrations de Neuraceq à 1 077 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.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3: liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux		Névralgie Céphalée Sensation de brûlure Tremblement
Affections vasculaires		Hypotension Bouffée congestive Hématome
Affections gastro-intestinales		Diarrhée Nausée
Affections hépatobiliaires		Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée toxique Rash Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Extrémités douloureuses Gêne dans un membre
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection Érythème au site d'injection/ d'application	Fièvre Fatigue Sensation de chaud Douleur au site de la ponction vasculaire Douleur au site du cathéter Hématome au site d'injection Irritation au site d'injection Réaction au site de ponction Gêne au site d'injection Chaleur au site d'injection
Investigations		Créatinine sanguine augmentée

Description d'effets indésirables particuliers

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 de 300 MBq de florbetaben (^{18}F), la probabilité de survenue de tels effets indésirables est faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

France

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

4.9 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 absorbée par le patient doit être autant que possible réduite en augmentant l'élimination du radionucléide de l'organisme par des mictions et des défécations fréquentes. Il peut être utile d'estimer la dose efficace reçue.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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.

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.

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 (^{18}F) 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 (^{18}F) et ont été suivis pendant 24 mois pour évaluer la relation entre l'imagerie au florbetaben (^{18}F) et les modifications du statut diagnostique. Au total, 29 (64,4 %) patients atteints de DCL étaient positifs d'après l'examen TEP au florbetaben (^{18}F). 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 (^{18}F) à montrer 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.

Utilisation en appoint des informations quantitatives pour l'interprétation des clichés

La fiabilité de l'utilisation de l'information quantitative comme appoint à une inspection visuelle a été analysée dans une étude clinique rétrospective, qui évaluait (i) la performance diagnostique (c.-à-d., sensibilité et spécificité) de l'évaluation quantitative des images TEP avec florbetaben par rapport à la confirmation histopathologique dans la détection des plaques bêta-amyloïde dans le cerveau de patients en fin de vie (n=81) et de jeunes en bonne santé, normaux sur le plan cognitif (n=10) et (ii) la concordance entre la lecture visuelle majoritaire de cinq lecteurs indépendants soumis à l'aveugle et l'évaluation quantitative d'images TEP avec florbetaben (n=386). Trois packs logiciel portant le marquage CE utilisant l'ensemble du cervelet comme région de référence ont été utilisés pour estimer les rapports de la charge bêta-amyloïde et de la valeur d'absorption normalisée (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1.4) ou centiloids (MIMneuro v.7.1.2). Tous les clichés étaient contrôlés concernant la qualité, afin d'assurer le positionnement correct des régions d'intérêt ; les cas qui n'ont pas réussi le contrôle de qualité ont été exclus de l'analyse (en moyenne 2,6 % des cas analysés avec un logiciel portant le marquage CE). La sensibilité et la spécificité moyennes dans les trois packs logiciels portant le marquage CE, de quantification amyloïde étaient de $95,8 \pm 1,8$ % et de $98,1 \pm 1,4$ %, respectivement. Les seuils pour la quantification amyloïde étaient dérivés des échantillons avec confirmation post-mortem du statut amyloïde du cerveau comme norme de vérité (provenant de la cohorte pivot d'autopsie clinique) en utilisant l'analyse de la courbe des caractéristiques de fonctionnement du récepteur (ROC). Dans un deuxième ensemble de données, les seuils dérivés ont été utilisés pour classer une cohorte de test et pour comparer l'évaluation quantitative binaire et la lecture visuelle. Dans un ensemble de données à qualité vérifiée, la concordance moyenne entre la lecture visuelle et les packs logiciels portant le marquage CE a été de $91,2 \pm 1,7$ % et $96,2 \pm 1,8$ % dans un sous-ensemble où un groupe de lecteurs concordait quant à l'évaluation visuelle, c.-à-d., tous les lecteurs ont évalués les clichés de la même manière.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le florbetaben (^{18}F) dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, étant donné que la pathologie ou l'affection ciblée par le médicament en question ne touche que la population adulte et que ce médicament ne présente pas de bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après injection intraveineuse en bolus, une concentration de radioactivité de 2 à 3 % de la dose injectée/l est obtenue dans le plasma artériel 10 minutes après l'injection.

Le florbetaben (^{18}F) est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 98,5 %).

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 (^{18}F) dans le cortex. Le taux de fixation le plus élevé est observé au niveau du pont et d'autres régions de la substance blanche. Chez les patients atteints de MA, les régions corticales et les régions striatales 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 telles que le visage, le cuir chevelu et l'os. La cause de cette accumulation n'est pas connue mais peut être due à l'accumulation du florbetaben (^{18}F) 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 (^{18}F) 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.

Élimination

Le florbetaben (^{18}F) 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 (^{18}F) 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.

Demi-vie

Le fluor (^{18}F) 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.

Insuffisance rénale/hépatique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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 (¹⁸F) 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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide ascorbique
Éthanol anhydre
Macrogol 400
Ascorbate de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Jusqu'à 10 heures à compter de la fin de la synthèse.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.
La conservation des produits radiopharmaceutiques doit être effectuée conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type 1 incolore de 15 ml muni d'un bouchon en chlorobutyle et d'une capsule en aluminium.

Chaque flacon multidose contient de 1 à 10 ml de solution, ce qui correspond à 300 à 3 000 MBq aux date et heure de calibration (ToC).

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mise en garde générale :

Les produits radiopharmaceutiques doivent être réceptionnés, utilisés et administrés uniquement par des personnes autorisées dans des cadres cliniques désignés. Leur réception, stockage, utilisation,

transfert et élimination sont soumis à des réglementations et/ou des autorisations appropriées de l'organisme officiel compétent.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés d'une façon qui satisfasse les normes de sécurité concernant les rayonnements et les exigences en termes de qualité des produits pharmaceutiques. Des précautions aseptiques appropriées doivent être prises.

Si l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

L'administration doit être réalisée de façon à minimiser le risque de contamination du médicament et l'irradiation des opérateurs. Une protection appropriée est obligatoire.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour d'autres personnes (notamment les professionnelles de santé enceintes) en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, etc. Par conséquent, des mesures de radioprotection doivent être prises conformément aux réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU1/13/906/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 20. Février 2014

Date de renouvellement de l'autorisation: 20. Novembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2022

11. DOSIMÉTRIE

Le tableau ci-dessous présente la dosimétrie telle que calculée à l'aide du logiciel OLINDA (**O**rgan **L**evel **I**Nternal **D**ose Assessment).

Les doses de rayonnement estimées absorbées par les organes sont énumérées dans le Tableau 4, 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 4 : Doses de rayonnements estimées absorbées dans le cadre d'une injection intraveineuse de Neuraceq à des sujets caucasiens

Organe	Dose 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
Cœur	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
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 habituelle dans l'organe cible (le cerveau) est de 4,5 mGy.

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

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Méthode de préparation

L'emballage doit être vérifié avant l'utilisation et l'activité mesurée avec un activimètre.

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.

Florbetaben (^{18}F) 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.

L'injection du florbetaben (^{18}F) doit se faire par voie intraveineuse, afin d'éviter l'irradiation pouvant résulter d'une extravasation locale et les artefacts d'imagerie.

Contrôle qualité

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

**Life Radiopharma Berlin GmbH
Max-Planck-Straße 4
12489 Berlin
Allemagne**