

ANNEXE I

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 (^{18}F) 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 (^{18}F) se désintègre en oxygène stable (^{18}O) 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 (^{18}F) 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 (^{18}F). 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 (^{18}F) 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 (^{18}F). 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.

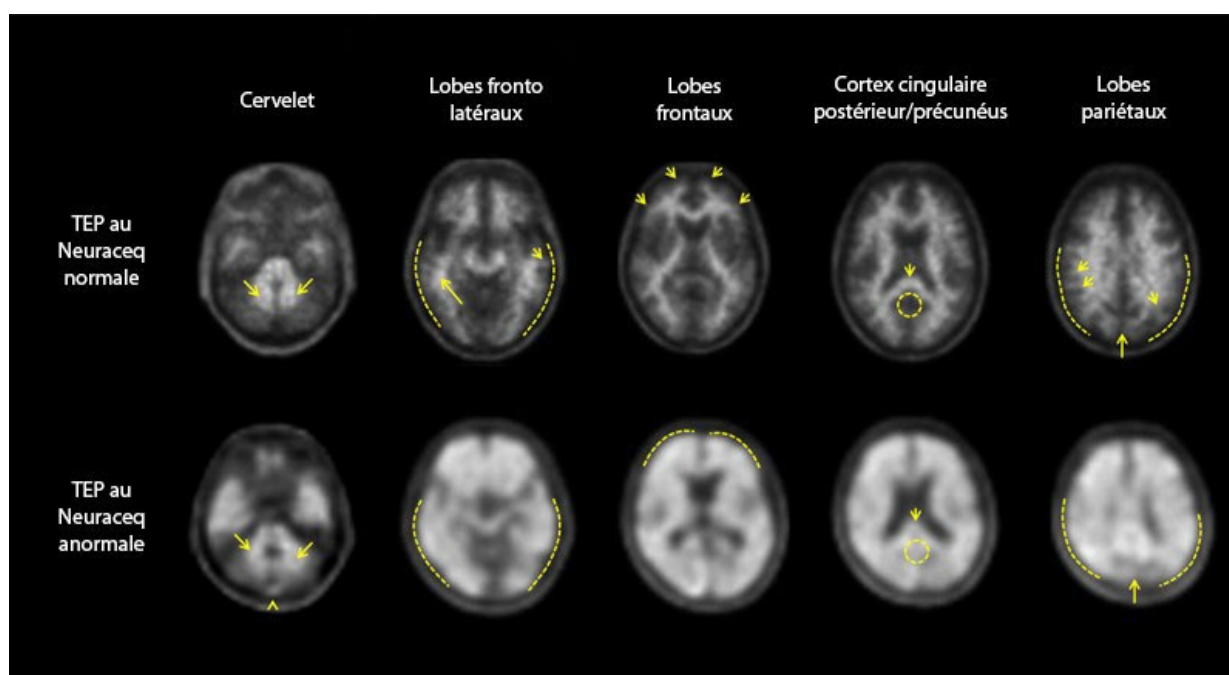
L'interprétation des images se fait visuellement, en comparant l'activité dans la substance grise corticale avec l'activité dans la substance blanche corticale adjacente. Chacune de ces régions cérébrales, à savoir le lobe temporal latéral, le lobe frontal, le cortex cingulaire postérieur, le précunéus 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 (^{18}F) 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	Score RCTU 1 dans chacune des 4 régions cérébrales (lobes fronto-temporaux, lobes frontaux, cortex cingulaire postérieur/précunéus, lobes pariétaux)
	2	Examen révélant un dépôt bêta-amyloïde modéré	Score RCTU 2 dans au moins une des 4 régions cérébrales et aucun score 3 dans ces 4 régions
Examen positif	3	Examen révélant un dépôt bêta-amyloïde prononcé	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 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 significative 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 structurales 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 bêta-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 bêta-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 (^{18}F) 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 jusqu'à 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.

Une dose de 360 MBq de ce médicament administrée à un adulte de 70 kg entraînerait une exposition jusqu'à 17 mg/kg d'éthanol susceptible de provoquer une augmentation de l'alcoolémie d'environ 2,9 mg/100 ml.

À titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 ml de bière, le taux d'alcoolémie devrait être d'environ 50 mg/100 ml.

La co-administration de médicaments contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

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 (^{18}F) sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ignore si le florbetaben (^{18}F) 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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Etant donné la faible quantité de florbetaben (^{18}F) 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 (^{18}F) se lie aux plaques séniles β -amyloïdes dans le cerveau. *In vitro*, le florbetaben (^{18}F) 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 (^{18}F) 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 (^{18}F), dans la substance grise corticale et les dépôts β -amyloïdes dans les échantillons d'autopsie n'a pas été évaluée. La liaison *in vivo* du florbetaben (^{18}F) aux autres structures amyloïdes ou aux autres structures ou récepteurs cérébraux reste inconnue.

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques faibles présentes dans Neuraceq, le florbetaben (^{18}F) n'a pas d'activité pharmacodynamique détectable.

Dans les essais cliniques achevés, la fixation du florbetaben (^{18}F) 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 (^{18}F) 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 Molecular Imaging GmbH
Tegeler Strasse 6-7
Wedding
Berlin
13353
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 RENOUVELLEMENT 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

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 **A**ssessment).

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/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

BV Cyclotron VU
De Boelelaan 1081
1081 HV Amsterdam
Pays-Bas

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

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

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

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

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

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

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

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Allemagne

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

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

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgique

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

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

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

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'Autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant le lancement dans chaque État membre, le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) doit se mettre d'accord avec les autorités nationales compétentes au sujet du programme de formation final.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que, suite à ses discussions et son accord avec les autorités nationales compétentes de chaque État membre dans lequel Neuraceq est commercialisé, au lancement et après le lancement, tous les médecins susceptibles d'utiliser Neuraceq aient accès à un programme de formation visant à garantir l'interprétation correcte et fiable des images de TEP.

Le programme de formation devra inclure les principaux éléments suivants :

- Informations sur la pathologie amyloïde dans la maladie d'Alzheimer ;
- Informations pertinentes sur Neuraceq en tant que traceur de TEP β -amyloïde, y compris l'indication approuvée conformément au RCP, les limitations de l'utilisation de Neuraceq, les erreurs d'interprétation, les informations de sécurité et les résultats des essais cliniques portant sur l'utilisation diagnostique de Neuraceq;
- Revue des critères de lecture de TEP, y compris méthode de lecture des images, critères d'interprétation et illustrations démontrant la méthodologie de lecture ;
- Les documents de formation doivent inclure des exemples de TEP au Neuraceq avec une interprétation correcte de l'examen TEP par un médecin nucléaire expérimenté, des examens TEP au Neuraceq à des fins d'auto-évaluation, ainsi qu'une procédure d'auto-qualification à proposer à chaque participant. La formation doit comprendre un nombre suffisant de cas clairement positifs et négatifs, ainsi que des cas intermédiaires. Les cas doivent si possible être confirmés par histopathologie.
- L'expertise et la qualification des formateurs doivent être garanties.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN MÉTAL/CONTENEUR BLINDÉ EN PLOMB****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Neuraceq 300 MBq/mL solution injectable
florbetaben (^{18}F)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de solution injectable contient 300 MBq de florbetaben (^{18}F) aux date et heure de calibration.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide ascorbique, éthanol anhydre, macrogol 400, ascorbate de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
Un flacon multidose
Réf. client

Activité : {XX} MBq dans {XX} mL

ToC : {JJMMAAAA} {XX}h{XX} {Fuseau horaire}

Volume : {XX} mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Substance radioactive.

BV Cyclotron VU, Pays-Bas

Curium PET France, Nancy, France

Curium PET France, Nîmes, France

Curium PET France, Paris, France

Curium PET France, Rennes, France

Curium PET France, Pessac, France

Alliance Medical RP Berlin GmbH, Allemagne

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

Alliance Medical RP GmbH, Allemagne

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Autriche

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgique

Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB, Barcelona, Espagne

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

Curium Pharma Ireland Limited, Dublin, Irlande

Biokosmos S.A., Halkidiki, Grèce

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

Radboud Translational Medicine B.V., Nijmegen, Pays-Bas

Karolinska University Hospital, Stockholm, Suède

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ/MM/AAAA} {XX}h{XX} {Fuseau horaire}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine pour protéger des radiations ionisantes (blindage en plomb).

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/13/906/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

<Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée>

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<Sans objet.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

<Sans objet.>

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Neuraceq 300 MBq/mL solution injectable
florbetaben (^{18}F)
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : ToC + 6 h

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Act. : ≤ 3000 MBq au ToC (voir emballage extérieur)

6. AUTRES



Substance radioactive.

BV Cyclotron VU, Pays-Bas

Curium PET France, Nancy, France

Curium PET France, Nîmes, France

Curium PET France, Paris, France

Curium PET France, Rennes, France

Curium PET France, Pessac, France

Alliance Medical RP Berlin GmbH, Allemagne

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

Alliance Medical RP GmbH, Allemagne

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

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

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

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

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

Seibersdorf Labor GmbH, Autriche

BetaPlus Pharma SA, Brussels, Belgique

Institut Radiofarmacia Aplicada Barcelona-IRAB, Barcelona, Espagne

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

Curium Pharma Ireland Limited, Dublin, Irlande

Biokosmos S.A., Halkidiki, Grèce

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

Radboud Translational Medicine B.V., Nijmegen, Pays-Bas

Karolinska University Hospital, Stockholm, Suède

B. NOTICE

Notice : information du patient

Neuraceq 300 MBq/mL solution injectable florbetaben (^{18}F)

Veillez lire attentivement cette notice avant de vous faire administrer ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera l'examen.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en au spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice (voir rubrique 4).

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Neuraceq et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Neuraceq
3. Comment utiliser Neuraceq
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Neuraceq
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Neuraceq et dans quel cas est-il utilisé ?

Ce médicament est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique uniquement.

Neuraceq contient la substance active florbetaben (^{18}F).

Neuraceq peut être administré à des personnes qui se plaignent de troubles de la mémoire pour que les médecins puissent pratiquer un type d'examen du cerveau appelé une TEP. Une TEP au Neuraceq, accompagnée d'autres tests de la fonction cérébrale, permettra à votre médecin de déterminer si vous avez ou non des plaques β -amyloïdes dans votre cerveau. Ce médicament est réservé aux adultes.

Discutez des résultats du test avec le médecin ayant prescrit l'examen.

L'utilisation de Neuraceq implique une exposition à de petites quantités de radioactivité. Votre médecin et le spécialiste en médecine nucléaire ont considéré que le bénéfice clinique de cette procédure impliquant l'utilisation du produit radiopharmaceutique était supérieur au risque associé à l'irradiation.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Neuraceq ?

N'utilisez jamais Neuraceq :

- si vous êtes allergique au florbetaben (^{18}F) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous au spécialiste de médecine nucléaire avant de vous faire administrer Neuraceq si :

- vous avez des problèmes de reins ;
- vous avez des problèmes de foie ;
- vous êtes enceinte ou pensez que vous pouvez l'être ;
- vous allaitez.

Enfants et adolescents

Neuraceq ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Neuraceq

Informez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament car il pourrait interférer avec l'interprétation des images du scanner TEP.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou prévoyez d'avoir un enfant, demandez conseil au spécialiste en médecine nucléaire avant de vous faire administrer ce médicament.

Informez le spécialiste en médecine nucléaire avant de vous faire administrer Neuraceq s'il est possible que vous soyez enceinte, si vous avez un retard de règle ou si vous allaitez. En cas de doute, il est important d'en parler au spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera l'examen.

Enceinte

Le spécialiste en médecine nucléaire ne vous administrera ce médicament au cours de votre grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur aux risques encourus.

Allaitez

Vous devez interrompre l'allaitement pendant les 24 heures suivant l'injection. Pendant cette période, tirez votre lait et jetez le lait tiré. La reprise de l'allaitement doit se faire avec l'accord du spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera la procédure.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Neuraceq contient de l'éthanol et de l'ascorbate de sodium

- Ce médicament contient jusqu'à 1200 mg d'alcool (éthanol) par dose, équivalent à 17 mg/kg. La quantité par dose de ce médicament est équivalente à 30 ml de bière ou 12,5 ml de vin.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'avoir un effet chez les adultes et les adolescents, et est peu susceptible d'avoir un effet notable chez les enfants. Chez les jeunes enfants, certains effets peuvent survenir comme par exemple la somnolence.

L'alcool contenu dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments. Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes dépendant à l'alcool, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

- Ce médicament contient jusqu'à 33 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose. Cela équivaut à 1,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser Neuraceq ?

Il existe des lois strictes sur l'utilisation, la manipulation et l'élimination des produits radiopharmaceutiques. Neuraceq sera uniquement utilisé dans des zones spécialement contrôlées. Ce médicament sera uniquement manipulé et administré par des professionnels formés et qualifiés pour l'utiliser en toute sécurité. Ces personnes prendront un soin particulier à l'utiliser en toute sécurité et vous tiendront informé de leurs actions.

Dose

Le spécialiste en médecine nucléaire supervisant l'examen déterminera la quantité de Neuraceq à utiliser dans votre cas. Ce sera la quantité minimale nécessaire à l'acquisition d'images permettant d'obtenir les informations souhaitées.

La quantité à administrer habituellement recommandée chez l'adulte est de 300 MBq (mégabecquerel, unité utilisée pour exprimer la radioactivité).

Administration de Neuraceq et déroulement de l'examen

Neuraceq est administré par injection dans une veine (injection intraveineuse), suivie d'un rinçage avec une solution de chlorure de sodium pour garantir l'administration de la dose entière.

Une injection est suffisante pour réaliser l'examen dont votre médecin a besoin.

Durée de l'examen

Un examen du cerveau s'effectue généralement 90 minutes après l'administration de Neuraceq. Le spécialiste en médecine nucléaire vous informera de la durée habituelle de l'examen.

Après l'administration de Neuraceq, vous devez :

Éviter tout contact étroit avec des enfants en bas âge et des femmes enceintes pendant les 24 heures suivant l'injection.

Le spécialiste en médecine nucléaire vous informera de toute précaution particulière devant être prise après avoir reçu ce médicament. Pour toute question, contactez le spécialiste en médecine nucléaire.

Si vous avez utilisé plus de Neuraceq que vous n'auriez dû

Un surdosage est improbable, puisque vous recevrez seulement une dose unique de Neuraceq contrôlée avec précision par le spécialiste en médecine nucléaire supervisant l'examen.

Toutefois, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié. En particulier, le spécialiste en médecine nucléaire responsable de l'examen pourra vous expliquer comment éliminer la radioactivité de votre corps, en produisant davantage d'urine et en allant davantage à la selle.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au spécialiste en médecine nucléaire qui supervise l'examen.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables possibles comprennent :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Réactions au site d'injection : douleur au site d'injection, rougeur de la peau au site d'injection (érythème au site d'injection/d'application)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Sensation de brûlure, maux de tête, névralgie (douleur intense, habituellement intermittente le long d'un nerf), tremblements (frémissements involontaires)
- Vaisseaux : rougeur du visage (rougissement soudain du visage et/ou du cou), hématome (bleu, marque noire et bleue), hypotension (pression sanguine basse)
- Estomac : diarrhée, nausées (sensation de haut-le-cœur)
- Foie : anomalie du fonctionnement du foie

- Peau : hyperhidrose (transpiration excessive), éruption cutanée, éruption cutanée toxique (affection aiguë de la peau avec une éruption de type rougeole, éventuellement accompagnée d'ampoules et de plaies)
- Muscles et os : gêne au niveau des membres, douleurs au niveau des extrémités
- Affections au site d'injection : irritation au site d'injection, douleur et gêne autour du site d'injection, hématome au site d'injection (bleu ou marque noire et bleue au site d'injection), chaleur au site d'injection, fatigue, sensation de chaleur, pyrexie (température corporelle élevée, fièvre)
- Analyse de sang anormale : augmentation des taux de créatinine sanguine (diminution de la fonction des reins)

Ce produit radiopharmaceutique délivre une faible quantité de radioactivité associée à un risque très faible de survenue de cancers ou d'anomalies héréditaires.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en au spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Neuraceq

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Ce médicament sera conservé sous la responsabilité du spécialiste dans les locaux appropriés. La conservation des produits radiopharmaceutiques doit être effectuée conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement au spécialiste :

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, l'étiquette du blindage et l'étiquette du flacon après EXP.
- Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Neuraceq

- La substance active est le florbetaben (18F). Chaque mL de solution injectable contient 300 MBq de florbetaben (18F) aux date et heure de calibration. L'activité pour chaque flacon varie de 300 MBq à 3000 MBq à la date et à l'heure du calibrage.
- Les autres composants sont acide ascorbique, éthanol anhydre, macrogol 400, ascorbate de sodium et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Neuraceq contient de l'éthanol et de l'ascorbate de sodium »).

Aspect de Neuraceq et contenu de l'emballage extérieur

Neuraceq est une solution limpide et transparente injectable. Il est fourni dans un flacon en verre de 15 mL scellé par un bouchon en caoutchouc et un opercule en aluminium.

Chaque flacon multidose contient de 1 à 10 mL de solution, ce qui correspond à 300 à 3000 MBq de florbetaben (¹⁸F) aux date et heure de calibration.

Boîte contenant 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Life Molecular Imaging GmbH

Tegeler Strasse 6-7

Wedding

Berlin

13353

Allemagne

e-mail : gra@life-mi.com

Fabricant

BV Cyclotron VU

De Boelelaan 1081

1081 HV Amsterdam

Pays-Bas

Curium PET France

CHU Brabois

4 rue du Morvan

54500 Vandoeuvre les Nancy

France

Curium PET France

Parc scientifique Georges Besse

180 allée Von Neumann

30000 Nîmes

France

Curium PET France

14 rue de la Grange aux Belles

75010 Paris

France

Curium PET France

avenue de la Bataille Flandres Dunkerque, CS 44229

35000 Rennes

France

Curium PET France

CHU Xavier Arnoz

avenue du Haut-Lévêque

33604 Pessac

France

Alliance Medical RP Berlin GmbH

Max-Planck-Strasse 4

Adlershof

Berlin

12489

Allemagne

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

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstr. 9
53119 Bonn
Allemagne

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

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

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

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

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

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

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

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

BetaPlus Pharma SA
Avenue Hippocrate 10 bte 1527
1200 Brussels
Belgique

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

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

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

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

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

Pour toute information sur ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Le RCP complet de Neuraceq est disponible dans un document distinct dans l'emballage du produit, afin de fournir aux professionnels de la santé des informations scientifiques et pratiques supplémentaires sur l'administration et l'utilisation de ce produit radiopharmaceutique.

Veuillez vous reporter au RCP {le RCP doit être inclus dans la boîte}.