

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tauvid 800 MBq/mL solution injectable
Tauvid 1 900 MBq/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tauvid 800 MBq/mL solution injectable

Chaque mL de solution injectable contient 800 MBq de flortaucipir (^{18}F) aux date et heure de calibration (ToC).

L'activité par flacon varie de 800 MBq à 12 000 MBq à la ToC et la capacité de 1 mL à 15 mL.

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 d'annihilation photonique de 511 keV.

Excipients à effet notoire :

Chaque mL de solution contient jusqu'à 79 mg d'éthanol et 3,2 mg de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Tauvid 1 900 MBq/mL solution injectable

Chaque mL de solution injectable contient 1 900 MBq de flortaucipir (^{18}F) aux date et heure de calibration (ToC).

L'activité par flacon varie de 1 900 MBq à 28 500 MBq à la ToC et la capacité de 1 mL à 15 mL.

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 d'annihilation photonique de 511 keV.

Excipients à effet notoire :

Chaque mL de solution contient jusqu'à 79 mg d'éthanol et 3,4 mg de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).
Solution, limpide et incolore.

Tauvid 800 MBq/mL solution injectable

La solution a un pH de 4,5 à 8,0 et une osmolalité d'environ 2 356 mOsm/kg.

Tauvid 1 900 MBq/mL solution injectable

La solution a un pH de 6,0 à 8,0 et une osmolalité d'environ 2 373 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Le flortaucipir (^{18}F) est un produit radiopharmaceutique indiqué pour l'évaluation par imagerie cérébrale par Tomographie par Emission de Positons (TEP), de la distribution néocorticale des dégénérescences neurofibrillaires (DNFs) induites par la protéine tau agrégée chez les patients adultes atteints de troubles cognitifs pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA). Le flortaucipir (^{18}F) doit être utilisé en complément d'évaluations cliniques et autres évaluations diagnostiques.

Pour les limites d'utilisation, voir les rubriques 4.4 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Un examen d'imagerie TEP au flortaucipir (^{18}F) doit être prescrit par des cliniciens expérimentés dans la prise en charge clinique des maladies neuro-dégénératives.

Les images obtenues avec Tauvid ne doivent être interprétées que par des lecteurs formés à l'interprétation des images TEP au flortaucipir (^{18}F) (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose recommandée est de 370 MBq de flortaucipir (^{18}F) en dose unique intraveineuse dans un volume ≤ 10 mL pour un adulte pesant 70 kg.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge.

Insuffisance rénale et hépatique

Le flortaucipir (^{18}F) n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative. L'activité à administrer doit être évaluée avec attention, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du flortaucipir (^{18}F) dans la population pédiatrique pour l'évaluation par imagerie cérébrale par Tomographie par Emission de Positons (TEP), de la distribution néocorticale des dégénérescences neurofibrillaires (DNFs) induites par la protéine tau agrégée pour le diagnostic de MA.

Mode d'administration

Seul le personnel autorisé, expérimenté, et qualifié par une formation, doit réceptionner, conserver, diluer et administrer le flortaucipir (^{18}F). Le flortaucipir (^{18}F) ne doit être utilisé que dans un établissement de médecine nucléaire agréé.

Le flortaucipir (^{18}F) est destiné à un usage par voie intraveineuse.

Le flortaucipir (^{18}F) se présente sous la forme d'un flacon multidose.

La dose est administrée par injection intraveineuse en bolus, suivie d'un rinçage d'environ 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour garantir l'administration complète de la dose.

Pour les instructions concernant la dilution du produit radiopharmaceutique avant administration, voir rubrique 12. Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

Acquisition des images

L'acquisition de l'image TEP doit débuter environ 80 minutes après l'injection intraveineuse de flortaucipir (^{18}F) et doit durer 20 minutes. Les patients doivent être allongés sur le dos, la tête positionnée afin que le cerveau, y compris le cervelet, soient au centre du champ de vue du scanner TEP. Il est possible de limiter les mouvements de la tête à l'aide de bandes adhésives ou de tout autre moyen de contention flexible pour la tête. La reconstruction doit inclure une correction de l'atténuation. Un examen récent co-enregistré de tomodensitométrie (TDM) ou d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) du patient pour obtenir une image fusionnée TEP-TDM ou TEP-IRM est recommandé pour la localisation anatomique.

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

Justification du bénéfice/risque individuel

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, correspondre à la plus faible dose de rayonnements raisonnablement possible pour obtenir l'information diagnostique requise.

Limites d'utilisation

Un examen positif au flortaucipir (^{18}F) ne peut pas établir ou réfuter à lui seul un diagnostic de MA et ne doit être utilisé et interprété qu'en complément d'évaluations cliniques et autres évaluations diagnostiques (voir rubrique 4.1). La variabilité des données de spécificité observées suggère que des faux positifs sont possibles (voir rubrique 5.1). Un examen négatif au flortaucipir (^{18}F) ne permet pas d'exclure le diagnostic de MA, ni la présence de dégénérescences neurofibrillaires (DNFs) précoces, c'est-à-dire de score B2.

La performance du flortaucipir (^{18}F) pour la détection de la pathologie tau a été évaluée chez des patients malades en phase terminale, dont la majorité présentait un trouble neurocognitif majeur avec une dégénérescence neurofibrillaire liée à la MA de score B3 (voir rubrique 5.1). Les performances du flortaucipir (^{18}F) pour la détection de la pathologie tau peuvent être plus faibles chez des patients aux stades précoces du continuum de la maladie.

Les données disponibles suggèrent que le flortaucipir (^{18}F) n'est pas informatif chez les patients amyloïdes négatifs, par conséquent, l'utilisation du flortaucipir (^{18}F) n'est pas recommandée chez ces patients.

L'efficacité du flortaucipir (^{18}F) pour prédire ou évaluer la progression de la maladie, ou les effets du traitement, n'a pas été établie (voir rubrique 5.1).

Le flortaucipir (^{18}F) se lie aux dégénérescences neurofibrillaires observées dans la MA. La sécurité et l'efficacité du flortaucipir (^{18}F) pour évaluer la distribution de la protéine tau résultant de l'encéphalopathie traumatique chronique (ETC), de troubles neurocognitifs majeurs non liés à la MA, ou de maladies neuro-dégénératives, n'ont pas été établies.

Préparation des patients

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et doit être incité à uriner aussi souvent que possible dans les premières heures suivant l'examen afin de réduire les radiations.

Après l'examen

Tout contact étroit avec des nourrissons et des femmes enceintes doit être limité pendant les 4 premières heures suivant l'injection.

Insuffisance rénale et hépatique

Le flortaucipir (^{18}F) est éliminé par voies hépatobiliaire et rénale. Il est nécessaire d'évaluer attentivement le rapport bénéfice-risque chez ces patients car une exposition accrue aux rayonnements est possible (voir rubrique 4.2).

Interprétation des images obtenues avec le flortaucipir (^{18}F)

Les images obtenues avec Tauvid ne doivent être interprétées que par des lecteurs formés à l'interprétation des images TEP au flortaucipir (^{18}F).

L'objectif de la lecture est d'identifier et de localiser les zones d'activité du flortaucipir (^{18}F) dans le néocortex qui sont supérieures à l'activité de fond (l'activité de fond est définie comme étant jusqu'à 1,65 fois la moyenne cérébelleuse mesurée). Pour un affichage optimal, sélectionner une échelle de couleurs avec une transition rapide entre deux couleurs distinctes et ajuster l'échelle afin que la transition se produise au seuil de 1,65 fois. Examiner bilatéralement les régions temporales postérolatérales (TPL), occipitales, pariétales et frontales. L'activité néocorticale dans chaque hémisphère contribue à l'interprétation des images. L'activité peut être observée dans la substance blanche, les régions sous-corticales, ou les régions extérieures au cerveau (par exemple : les méninges et les os), mais ne doit pas contribuer à l'interprétation de l'image. Pour aider à identifier les régions TPL, il est possible de subdiviser le lobe temporal en quatre quadrants comme indiqué ci-dessous. Une activité dans le lobe temporal antérieur et médian peut également être observée, mais il n'a pas été établi qu'elle est spécifique à la MA et ne contribue pas à l'interprétation d'un profil d'activité au flortaucipir (^{18}F) pour la MA.

Affichage et orientation de l'image

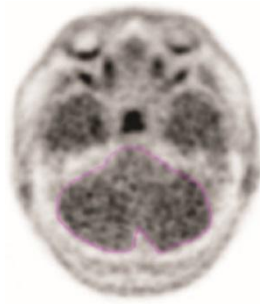
Afficher les images dans les plans transversaux, sagittaux et coronaux. Réorienter les images pour supprimer l'inclinaison de la tête dans les plans transversaux et coronaux. Utiliser une coupe sagittale juste à côté de la ligne médiane pour aligner le pôle frontal inférieur et le pôle occipital inférieur dans le plan horizontal.

Sélectionner et ajuster l'échelle de couleurs

Pour créer un seuil visuel de positivité :

- Dessiner une région d'intérêt autour du cervelet dans le plan transversal.
- Sélectionner le plan de manière à traverser le cervelet au niveau de la surface maximale de la section transversale du cervelet.
- Enregistrer l'activité moyenne ou numération cérébelleuse (MCC, *mean activity or cerebellar counts*). La région d'intérêt doit être dessinée avec un balayage en niveaux de gris et dans le plan transversal comme dans l'exemple de la Figure 1.

Figure 1 : Exemple de région cérébelleuse d'intérêt



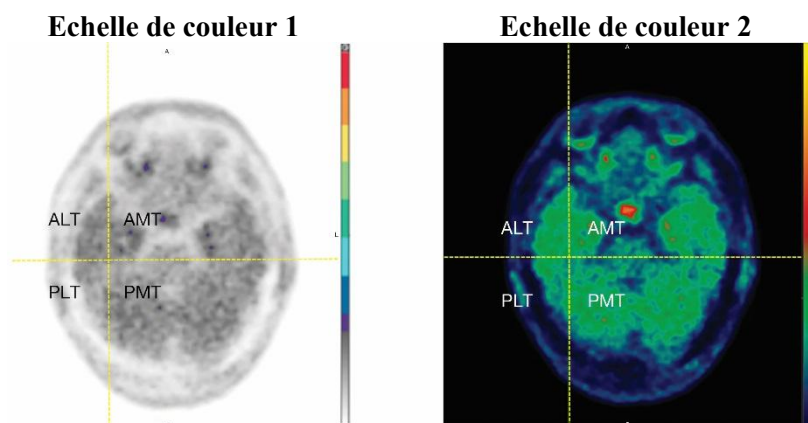
- Pour l'affichage de l'image, sélectionner une échelle de couleurs qui présente une transition rapide entre deux couleurs distinctes dans un intervalle allant de 25 % à 60 % de l'intensité maximale.
- Définir la valeur de contraste supérieure (VCS) de l'échelle de couleurs. Utiliser la formule suivante pour définir le seuil visuel de $1,65 \times \text{MCC}$ afin qu'il corresponde à la transition rapide dans l'échelle de couleurs :

$$\text{VCS} = (\text{MCC} \times 1,65) \times (100 \% / \% \text{ du niveau de transition de couleur})$$

Préparation à l'interprétation des images

- Avant d'interpréter l'image, examiner le cerveau pour déterminer l'anatomie des lobes. Interpréter les images en évaluant bilatéralement d'abord les lobes temporaux, puis les lobes occipitaux, pariétaux et frontaux.
- Pour évaluer les lobes temporaux, les subdiviser en quatre quadrants en plaçant le pointeur horizontal immédiatement en arrière des noyaux du tronc cérébral, puis en faisant défiler vers le bas pour placer le pointeur vertical dans la partie la plus large du pôle temporal, permettant ainsi d'obtenir les quadrants temporaux antérolatéraux (TAL), temporaux mésial antérieurs (TMA), temporaux postérolatéraux (TPL) et temporaux mésial postérieurs (TMP). Voir la Figure 2 comme exemple (les images de gauche et de droite montrent le même examen dans deux échelles de couleurs différentes).

Figure 2 : Quadrants du lobe temporal



TAL : temporaux antérolatéraux (ALT, *anterolateral temporal*)

TMA : temporaux mésial antérieurs (AMT, *anterior mesial temporal*)

TPL : temporaux postérolatéraux (PLT, *posterolateral temporal*)

TMP : temporaux mésial postérieurs (PMT, *posterior mesial temporal*)

Erreurs potentielles d'interprétation d'image

Des erreurs d'interprétation d'image peuvent se produire avec l'imagerie au flortaucipir (^{18}F). Interpréter les images TEP au flortaucipir (^{18}F) en se basant sur le profil et la densité du signal radioactif dans la substance grise néocorticale (et non dans la substance blanche ou dans les régions à

l'extérieur du cerveau). Seule l'absorption du traceur dans les régions de la substance grise néocorticale doit contribuer à l'interprétation de l'image.

Une fixation hors cible peut être observée dans les plexus choroïdes, le striatum et les noyaux du tronc cérébral. De petits foyers d'absorption de traceurs non contigus peuvent conduire à une interprétation faussement positive. Les images qui présentent des petits foyers isolés ou non contigus dans n'importe quelle région doivent être interprétées avec prudence. Certaines images peuvent être difficiles à interpréter en raison du bruit de l'image ou d'un artefact de mouvement. Dans les cas où il existe une incertitude quant à l'emplacement de l'absorption néocorticale, l'imagerie anatomique co-enregistrée doit être utilisée pour améliorer la localisation de l'absorption ou pour corriger l'atténuation.

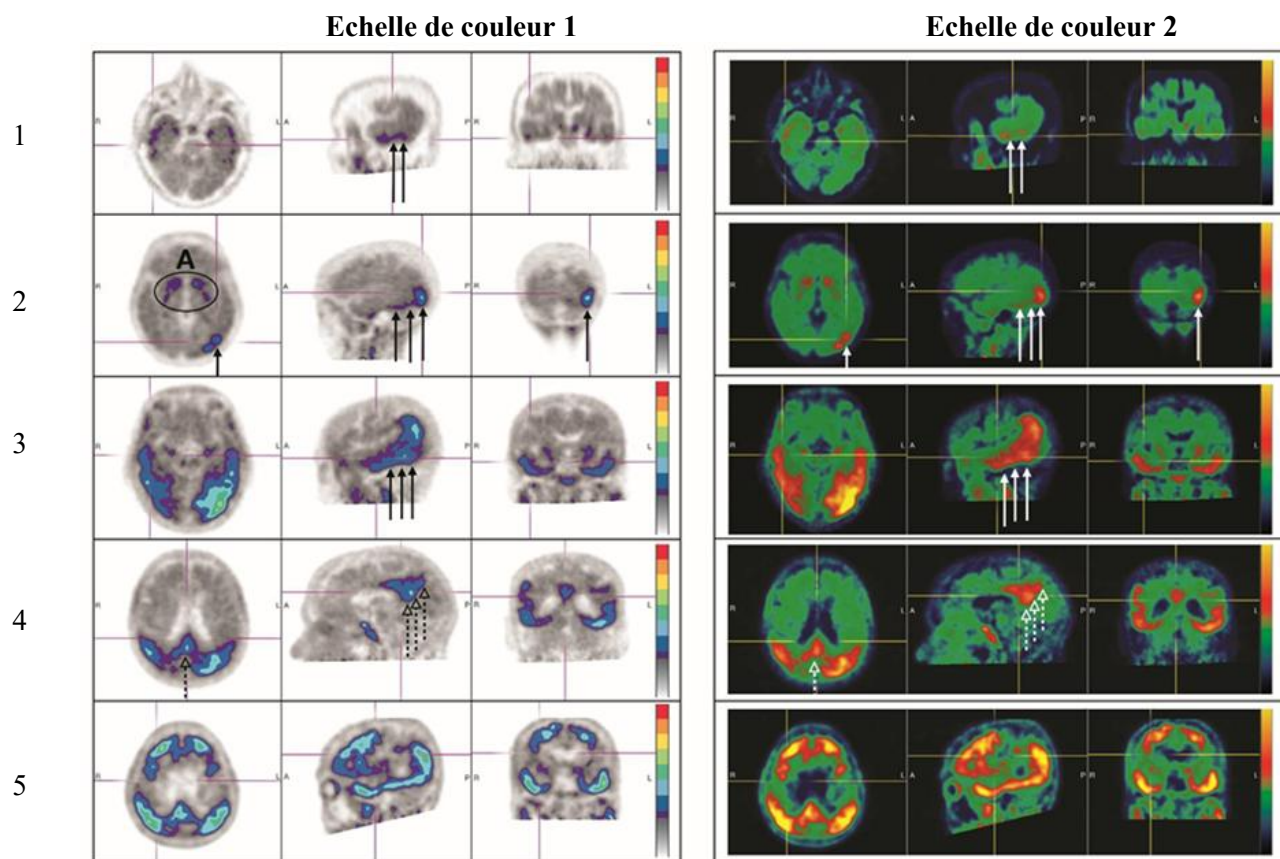
Profils d'activité positifs au flortaucipir (^{18}F) en faveur d'un diagnostic de MA

Les images montrant une activité néocorticale accrue dans les régions temporales postérolatérales (TPL), occipitales ou pariétales/précunéus, avec ou sans activité dans les régions frontales, indiquent la présence de DNFs liées à la protéine tau de score B3 (« score de pathologie tau », rubrique 5.1). Un examen d'imagerie TEP au flortaucipir (^{18}F) indiquant la présence de DNFs de score B3 permet d'établir un diagnostic de MA en complément d'évaluations cliniques et autres évaluations diagnostiques. L'activité néocorticale dans l'un ou l'autre hémisphère peut contribuer à l'identification du profil.

Les profils d'activités positifs au flortaucipir (^{18}F) en faveur d'un diagnostic de MA appartiennent à l'une des deux catégories suivantes :

- Profil d'activité au flortaucipir (^{18}F) modéré (Figure 3, lignes 1 et 2) : activité néocorticale accrue dans la ou les régions TPL ou occipitale(s).
- Profil d'activité au flortaucipir (^{18}F) avancé (Figure 3, lignes 3, 4 et 5) : activité néocorticale accrue dans la ou les régions pariétale(s)/précunéus, ou activité accrue dans la ou les régions frontale(s) accompagnée d'une augmentation dans la ou les régions TPL, pariétale(s) ou occipitale(s).

Figure 3 : Exemples d'images de diagnostic de MA



A : Fixation hors cible dans le striatum.

Ligne 1 : Exemple d'un patient avec une absorption accrue dans la région TPL (flèches pleines).

Ligne 2 : Exemple d'un patient avec une absorption accrue dans les régions TPL et occipitale (flèches pleines).

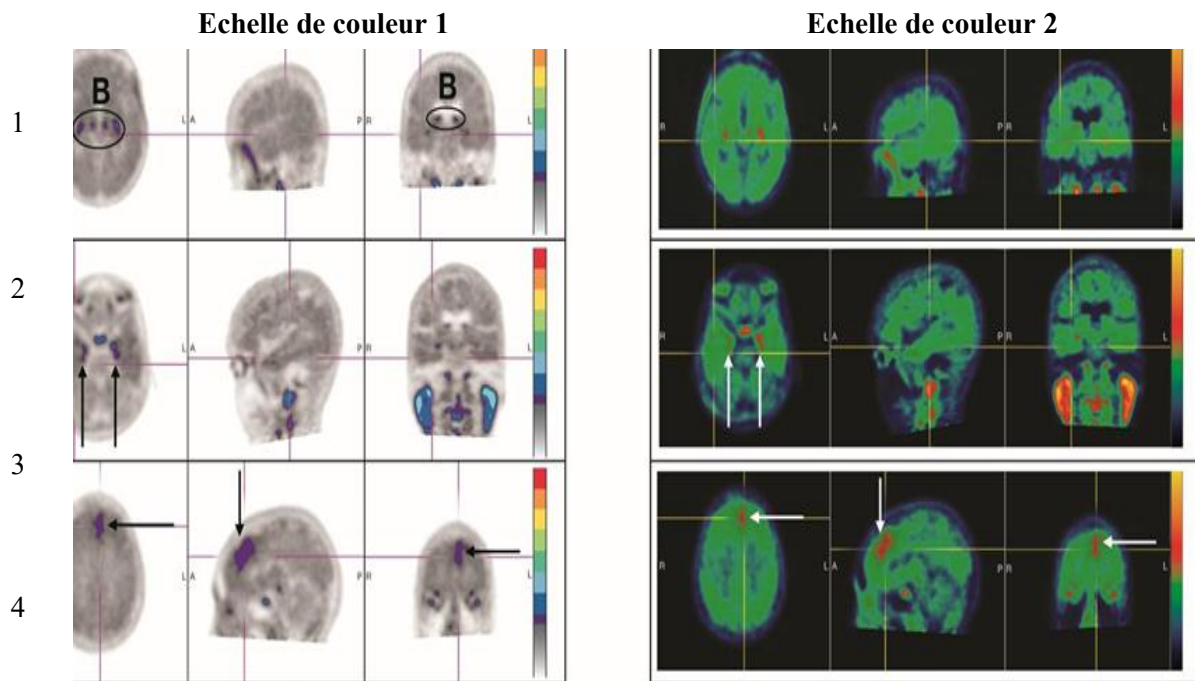
Lignes 3 et 4 : Exemple d'un patient avec une activité néocorticale accrue dans la région TPL, le lobe occipital (flèches pleines) et le précunéus (flèches pointillées) ; (ligne 3 : au niveau des lobes temporaux, ligne 4 : au niveau du pariétal/précunéus).

Ligne 5 : Exemple d'un patient avec une activité néocorticale accrue dans les régions préfrontale médiale/cingulaire médiale, préfrontale latérale, TPL, pariétale, occipitale et du précunéus.

Profil d'activité négatif au flortaucipir (^{18}F)

Les images sans activité néocorticale accrue, ou avec une activité néocorticale accrue isolée dans les régions mésiale temporale, antérolatérale temporale, et/ou frontale représentent des profils d'activité négatifs au flortaucipir (^{18}F) (Figure 4).

Figure 4 : Exemples d'images négatives



B : Fixation hors cible dans le plexus choroïde ou les noyaux du tronc cérébral.

Ligne 1 : Exemple d'un patient sans activité néocorticale accrue (l'activité est d'intensité similaire à celle de la région cérébelleuse de référence).

Ligne 2 : Exemple d'un patient avec une activité accrue isolée dans le lobe médio-temporal (LMT) (flèches pleines).

Ligne 3 : Exemple d'un patient avec une activité néocorticale accrue isolée au lobe frontal (flèches pleines).

Ligne 4 : Exemple d'un patient présentant des petits foyers d'absorption isolés non contigus et variables dans le TPL (flèches pleines) ; activité accrue dans le TAL (flèches pointillées). Ce profil peut également être observé dans la région occipitale ou pariétale.

Excipients à effet notoire

Sodium

Tauvid 800 MBq/mL solution injectable contient jusqu'à 32 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à moins de 2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Tauvid 1 900 MBq/mL solution injectable contient jusqu'à 34 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à moins de 2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Éthanol

Ce médicament contient 790 mg d'alcool (éthanol) par dose de 10 mL, équivalent à 11,3 mg/kg (administré à un adulte de 70 kg). La quantité dans 10 mL de ce médicament équivaut à moins de 20 mL de bière ou 8 mL de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

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 d'interaction *in vivo* n'a été réalisée.

Les études *in vitro* suggèrent qu'il est peu probable que des variations cliniquement significatives de la pharmacocinétique du flortaucipir (^{18}F) soient dues à des interactions au niveau des enzymes du cytochrome ou du transporteur de la glycoprotéine P. De même, le flortaucipir (^{18}F) ne devrait pas affecter la pharmacocinétique d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est prévu d'administrer des produits radiopharmaceutiques chez la 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 l'incertitude d'une éventuelle grossesse (absence de règles, règles irrégulières, etc.), des techniques alternatives n'utilisant pas de radiations ionisantes (s'il en existe) doivent être proposées à la patiente.

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'éviter d'avoir des rapports sexuels pendant 24 heures (> 10 demi-vies de désintégration radioactive pour l'isotope ^{18}F) après l'administration du flortaucipir (^{18}F), à moins d'utiliser un moyen de contraception efficace.

Grossesse

Il n'existe pas de donnée disponible sur l'utilisation du flortaucipir (^{18}F) chez la femme enceinte. Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec le flortaucipir (^{18}F). Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. Tout produit radiopharmaceutique, y compris le flortaucipir (^{18}F), est susceptible de nuire au fœtus. L'utilisation du flortaucipir (^{18}F) n'est pas recommandée chez la femme enceinte. Seuls les examens impératifs doivent par conséquent être réalisés pendant la grossesse, lorsque le bénéfice attendu est largement supérieur au risque encouru par la mère et le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le flortaucipir (^{18}F) est excrété dans le lait maternel. Avant d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une femme qui allaite, il faut envisager de retarder l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement ou s'assurer, dans le cas contraire, que le produit radiopharmaceutique le plus approprié a été choisi, compte tenu du passage de la radioactivité dans le lait. Si l'administration est considérée comme indispensable, l'allaitement maternel doit être interrompu pendant 24 heures et le lait tiré doit être jeté.

Tout contact étroit avec des nouveau-nés, des nourrissons, des enfants et des femmes enceintes doit être limité pendant les 4 premières heures suivant l'injection.

Fertilité

On ne sait pas si le flortaucipir (^{18}F) a un effet sur la fertilité.

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

Tauvid n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le flortaucipir (^{18}F) sont céphalées (0,9 %), douleur au site d'injection (0,6 %), et augmentation de la pression artérielle (0,5 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de sécurité du flortaucipir (^{18}F) repose sur l'administration d'une ou plusieurs injections chez 4 652 sujets au cours des essais cliniques. Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon leur classe de systèmes d'organes et selon leur fréquence, avec les effets indésirables les plus fréquents en premier, comme suit : 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 ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 : Effets indésirables observés avec le flortaucipir (^{18}F)

Classe de systèmes d'organes	Fréquences et effets indésirables
Affections du système nerveux	Peu fréquent : céphalées Peu fréquent : dysgueusie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : douleur au site d'injection
Investigations	Peu fréquent : augmentation de la tension artérielle ^a

^a Inclut hypertension, augmentation de la pression artérielle systolique, et crise hypertensive

L'exposition aux rayonnements ionisants peut entraîner le développement de cancers et de potentielles anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 9,6 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 370 MBq de flortaucipir (^{18}F) est administrée, la probabilité de survenue de ces 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

Compte tenu de la faible quantité de flortaucipir (^{18}F) contenue dans chaque flacon, aucun effet pharmacologique n'est attendu en cas de surdosage. En cas d'administration d'un surdosage de rayonnements, la dose absorbée par le patient doit être réduite en favorisant autant que possible l'élimination du radionucléide de l'organisme, par une augmentation de la fréquence des mictions et de l'excrétion fécale. Il peut être utile d'estimer la dose efficace ayant été appliquée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, système nerveux central, code ATC : V09AX07

Mécanisme d'action

Le flortaucipir (^{18}F) se fixe à la protéine tau agrégée. Dans le cerveau des patients atteints de MA, le filament hélicoïdal apparié (PHF, *paired helical filament*) de la protéine tau forme des agrégats qui se combinent pour former des dégénérescences neurofibrillaires (DNFs), un élément nécessaire au diagnostic neuropathologique de la MA. *In vitro*, le flortaucipir (^{18}F) se fixe aux filaments hélicoïdaux appariés de la protéine tau purifiée à partir d'homogénats cérébraux de donneurs atteints de MA. Une faible fixation et une mauvaise colocalisation ont été observées pour les agrégats de protéines tau provenant d'autres tauopathies non liées à la MA. *In vivo*, le flortaucipir (^{18}F) est retenu de manière différentielle dans les zones néocorticales qui contiennent de la protéine tau agrégée. Le flortaucipir (^{18}F) ne cible pas l'amyloïde.

Effets pharmacodynamiques

Le flortaucipir (^{18}F) ne semble pas avoir d'activité pharmacologique aux concentrations chimiques utilisées pour les examens diagnostiques.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de l'imagerie au flortaucipir (^{18}F) ont été évaluées dans une étude pivot de corrélation neuropathologique de la MA (Étude 1) et d'une étude additionnelle de lecture (Étude 2), et ont été étayées par la littérature scientifique publiée.

Dans l'Étude 1 et l'Étude 2, la performance diagnostique de l'imagerie au flortaucipir (^{18}F) pour estimer la distribution des DNFs induites par la protéine tau agrégée a été comparée à celle de l'examen post-mortem. Dans chaque étude, 5 lecteurs indépendants, en aveugle des informations cliniques, ont interprété l'imagerie au flortaucipir (^{18}F) comme positive ou négative. Des anatomopathologistes indépendants, en aveugle des résultats cliniques et d'imagerie, ont ensuite procédé à l'examen post-mortem des cerveaux. Les pathologistes ont enregistré des scores de DNFs en utilisant la stadification de Braak allant de B0 à B3 (Tableau 2).

Tableau 2 : Score de pathologie tau

Score de pathologie tau	Distribution des DNFs liées à la protéine tau dans le cerveau
B0	Pas de DNFs
B1	DNFs limitées à la région cérébrale transentorhinale
B2	B1 + DNFs limitées aux régions cérébrales limbiques
B3	B2 + DNFs distribuées dans tout le néocortex

Dans l'Étude 1, l'interprétation par le lecteur des images pré-mortem au flortaucipir (^{18}F) de 64 patients malades en phase terminale a été comparée aux résultats des examens cérébraux post-mortem. Parmi les 64 patients, l'âge moyen était de 83 ans (intervalle : 55 – 100 ans) ; 34 étaient des femmes ; 49 étaient atteints d'un trouble neurocognitif majeur, 1 était atteint d'un trouble neurocognitif léger et 14 n'avaient aucun trouble neurocognitif lors de l'évaluation clinique au moment de l'imagerie au flortaucipir (^{18}F). Aucun diagnostic neurologique formel n'a été réalisé.

L'étude a évalué la performance des images au flortaucipir (^{18}F) pour distinguer les profils de pathologie tau B3 (vrai positif) des profils de pathologie tau B0-B2 (vrai négatif) dans la MA.

L'Étude 2 est une étude de lecture qui a évalué les performances diagnostiques de l'imagerie au flortaucipir (^{18}F) chez 82 patients malades en phase terminale (les mêmes 64 patients de l'Étude 1, auxquels ont été ajoutés 18 autres patients malades en phase terminale). La sensibilité et la spécificité

ont été étudiées sur les images de patients malades en phase terminale en utilisant les mêmes standards de véracité des résultats neuropathologiques enregistrés dans l'Étude 1.

La performance diagnostique d'un profil d'activité au flortaucipir (^{18}F) pour confirmer la présence de DNFs liées à la MA dans les deux études est présentée dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Performance diagnostique des images au flortaucipir (^{18}F) chez des patients autopsiés – Études 1 et 2

Standard de véracité	Étude (N)	Sensibilité (%) (médiane et intervalle)	Spécificité (%) (médiane et intervalle)
B3 DNFs (Analyse Primaire 1)	Étude 1 (64)	92 (92 – 100)	76 (52 – 92)
	Étude 2 (82)	89 (87 – 94)	77 (63 – 91)

Dans l'Étude 1, pour tous les cas ayant fait l'objet d'une lecture visuelle (que le patient ait été autopsié ou non ; $n = 105$), le coefficient kappa de Fleiss pour l'accord entre lecteurs était de 0,80 pour les 5 lecteurs (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,74 ; 0,86). Dans l'Étude 2, le coefficient kappa de Fleiss pour tous les cas ayant fait l'objet d'une lecture visuelle, y compris les images des sujets d'autopsie de l'Étude 1 et les images des sujets atteints de trouble neurocognitif léger et de MA cliniquement définis ($n = 241$) était de 0,87 (IC 95 % : 0,83 ; 0,91).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tauvid dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique car la maladie ou l'affection à laquelle le médicament spécifique est destiné ne survient que chez les adultes (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le flortaucipir (^{18}F) est distribué et métabolisé rapidement dans tout l'organisme. Moins de 10 % de la radioactivité (^{18}F) injectée reste dans le sang 5 minutes après l'administration, et moins de 5 % est présent 10 minutes après l'administration.

Fixation aux organes

La fixation maximale de la radioactivité au niveau du cerveau se produit dans les quelques minutes suivant l'injection, suivie d'une clairance cérébrale progressive spécifique à la région du cerveau avant d'approcher le pseudo-équilibre environ 80 minutes après l'injection.

Chez des sujets témoins sains, les niveaux de fixation du flortaucipir (^{18}F) observés dans le cortex et le cervelet sont relativement faibles. Chez des sujets atteints de MA amyloïdes positifs et chez les sujets atteints d'un trouble neurocognitif léger, les régions corticales présentent une fixation significativement plus élevée par rapport aux sujets témoins cognitivement normaux. Chez les sujets atteints de MA et ceux atteints d'un trouble neurocognitif léger, comme chez les sujets témoins, on observe une faible fixation dans le cervelet. Une fixation élevée dans le plexus choroïde, le striatum et les noyaux du tronc cérébral a été observée chez les sujets témoins plus âgés qui sont amyloïdes négatifs, et la fixation dans ces régions est présumée être hors cible.

Élimination

Le flortaucipir (^{18}F) résiduel en circulation pendant la fenêtre d'imagerie de 80 à 100 minutes est composé d'environ 28 % à 34 % de produit parent, le reste étant constitué de métabolites. La clairance se fait principalement par excrétions hépatobiliaire et rénale.

Demi-vie

Le flortaucipir (^{18}F) est très rapidement éliminé de la circulation sanguine après l'injection intraveineuse. La radioactivité plasmatique (y compris le flortaucipir (^{18}F) parent et tous ses métabolites) est inférieure à 10 % de la concentration maximale théorique dans les 5 minutes après l'administration. La demi-vie radioactive du flortaucipir (^{18}F) est de 110 minutes.

Insuffisance rénale/hépatique

La pharmacocinétique chez des 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 administration répétée, mutagenicité, ou génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

In vitro, le flortaucipir (^{19}F) a bloqué le canal hERG, mais avec une concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) dépassant d'environ 340 fois le pic théorique maximal des concentrations plasmatiques humaines. Le flortaucipir (^{19}F) n'a pas induit d'allongement de l'intervalle QTc chez les chiens.

Dans un essai *in vitro* de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), des augmentations du nombre de colonies en réversion ont été observées dans 4 des 5 souches exposées au flortaucipir (^{19}F). Dans une étude d'aberration chromosomique *in vitro* réalisée avec des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO, *Chinese Hamster Ovary*), le flortaucipir (^{19}F) a entraîné une augmentation du pourcentage de cellules présentant des aberrations structurales lors d'une exposition de 3 heures, avec ou sans système d'activation. Une exposition de vingt heures sans système d'activation a entraîné une augmentation des aberrations structurales à toutes les concentrations testées.

La génotoxicité potentielle *in vivo* du flortaucipir a été évaluée dans un test de détection des micronoyaux chez le rat. Dans ce test, le flortaucipir (^{19}F) n'a pas entraîné d'augmentation du nombre de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques au plus fort niveau de dose possible, soit 1 600 $\mu\text{g/kg/jour}$, lorsqu'il était administré pendant 2 jours consécutifs.

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour étudier le potentiel carcinogène du flortaucipir (^{18}F), ainsi que ses effets sur la fertilité ou la reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Tauvid 800 MBq/mL solution injectable

Ethanol anhydre

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

Tauvid 1 900 MBq/mL solution injectable

Phosphate disodique (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique dilué

Éthanol anhydre

Chlorure de sodium

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, à l'exception de la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

6.3 Durée de conservation

La stabilité chimique et physique pendant l'utilisation a été démontrée durant 7,5 heures (Tauvid 800 MBq/mL) et 10 heures (Tauvid 1 900 MBq/mL) à 25°C. Le produit dilué conformément à la préparation décrite à la rubrique 12 doit être utilisé dans les 3 heures suivant la dilution et avant la date de péremption du produit radiopharmaceutique, selon la date arrivant en premier.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture ou de dilution exclut le risque de contamination microbienne. Dans le cas où il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation pendant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

Le stockage des produits radiopharmaceutiques doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tauvid est conditionné en flacon de 15 mL en verre borosilicate, incolore, de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc, revêtu d'un film de protection de chlorobutyle ou de fluoropolymère, et des joints en aluminium.

Tauvid 800 MBq/mL solution injectable

Un flacon multidose d'une capacité de 15 mL contient de 1 à 15 mL de solution, soit 800 à 12 000 MBq à la ToC.

Tauvid 1 900 MBq/mL solution injectable

Un flacon multidose d'une capacité de 15 mL contient de 1 à 15 mL de solution, soit 1 900 à 28 500 MBq à la ToC.

En raison des différences de processus de fabrication, il est possible que certains lots de produits soient distribués dans des flacons avec des bouchons en caoutchouc percés.

Chaque flacon est enfermé dans un conteneur blindé ayant une épaisseur appropriée pour minimiser l'exposition aux rayonnements extérieurs.

Taille de l'emballage : 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, conservés, dilués et administrés que par du personnel autorisé dans un service clinique agréé. Leur réception, conservation, utilisation, transfert et élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et/ou aux autorisations appropriées des autorités officielles compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire aux exigences en matière de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions d'asepsie appropriées doivent être prises. Pour les instructions sur la dilution du médicament avant l'administration, voir rubrique 12.

Si, à un moment quelconque lors de la préparation de ce produit radiopharmaceutique, l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du produit radiopharmaceutique et d'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour les autres personnes (y compris pour les femmes enceintes parmi les professionnels de santé), en raison des rayonnements externes ou de la contamination par les urines, les vomissements, etc. Des mesures de protection contre les rayonnements doivent donc être prises, conformément aux réglementations nationales.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/24/1799/001
EU/1/24/1799/002

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

Date de première autorisation : 22 août 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11. DOSIMÉTRIE

L'utilisation du flortaucipir (¹⁸F) nécessite l'exposition du patient à des rayonnements. Compte tenu des données de biodistribution du flortaucipir (¹⁸F) dans le corps humain, la dose de rayonnements

absorbée par les organes et la dose efficace sont indiquées ci-dessous. Les calculs de la dose absorbée pour l'homme et la femme adultes de référence tiennent compte des facteurs de pondération (rayonnement et tissu) conformément aux recommandations de la publication 103 de la Commission internationale de protection radiologique ou CIPR. En raison d'une différence dans les structures du tractus gastro-intestinal, l'activité intégrée dans le temps dans les structures gastro-intestinales a été déterminée à l'aide du modèle du tractus gastro-intestinal de la publication 100 de la CIPR dans le logiciel OLINDA. Les courbes d'activité intégrées dans le temps pour tous les autres organes sources sont restées inchangées. Les doses équivalentes de la personne de référence ont été utilisées pour calculer une dose efficace de la personne de référence à l'aide de l'équation B.3.9.

Tableau 4 : Estimation de la dose de rayonnement au flortaucipir (¹⁸F) absorbée

Organe cible	mGy/MBq	
	Homme adulte de référence	Femme adulte de référence
Surrénales	0,02362	0,0242
Cerveau	0,00828	0,00946
Seins	--	0,00890
Œsophage	0,01344	0,01631
Yeux	0,0057	0,00702
Paroi de la vésicule biliaire	0,04668	0,04749
Côlon descendant	0,05478	0,04606
Intestin grêle	0,10391	0,12426
Paroi gastrique	0,01388	0,01669
Côlon ascendant	0,13027	0,12983
Rectum	0,01963	0,01831
Paroi cardiaque	0,03124	0,03731
Reins	0,04102	0,04726
Foie	0,06203	0,07666
Poumons	0,03047	0,03728
Ovaires	--	0,01617
Pancréas	0,02217	0,02616
Prostate	0,01208	--
Glandes salivaires	0,00671	0,00767
Moelle osseuse rouge	0,00950	0,01186
Cellules ostéogéniques	0,00846	0,00967
Rate	0,01148	0,01494
Testicules	0,00654	--
Thymus	0,01093	0,01393
Thyroïde	0,00855	0,00968
Paroi de la vessie	0,03757	0,04341
Utérus	--	0,01867
Corps entier	0,01079	0,01506
Dose efficace 0,02598 mSv/MBq		

Ainsi, la dose efficace résultant de l'administration d'une activité (maximale recommandée) de 370 MBq pour un adulte pesant 70 kg est d'environ 9,6 mSv. Si une tomographie par émission de positons (TEP) est réalisée simultanément dans le cadre d'un examen TEP, l'exposition aux rayonnements ionisants augmentera selon les paramètres utilisés pour l'acquisition de la TEP. Pour une activité administrée de 370 MBq, la dose type de rayonnement délivrée à l'organe cible [cerveau] est de 3,1 mGy et la ou les dose(s) type(s) de rayonnement délivrée(s) à l'organe/aux organes critique(s) [côlon ascendant, intestin grêle, foie] est respectivement de 48,2 mGy, 38,4 mGy et 23,0 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Avant utilisation, le conditionnement doit être vérifié et l'activité mesurée à l'aide d'un activimètre.

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions d'asepsie. Les flacons ne doivent pas être ouverts avant désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée à travers le bouchon à l'aide d'une seringue à dose unique munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou à l'aide d'un système d'application automatisé autorisé. Si l'intégrité de ce flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé. Pour les précautions particulières de manipulation, voir rubrique 6.6.

Méthode de préparation

Si un volume plus important est nécessaire au moment de l'administration de la dose, la solution injectable de flortaucipir (^{18}F) peut être diluée aseptiquement avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) jusqu'à une dilution maximale de 1:5 avant l'administration, par exemple, combiner 0,5 mL de solution de flortaucipir (^{18}F) et 2 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Le produit dilué doit être utilisé dans les 3 heures suivant la dilution et avant la date de péremption du produit radiopharmaceutique, selon la date arrivant en premier.

Contrôle qualité

La dose de produit radiopharmaceutique doit être mesurée à l'aide d'un système approprié de mesure de la radioactivité, et inspectée avant l'administration afin de vérifier qu'elle est dépourvue de particules ou qu'elle n'est pas décolorée. Seules des solutions limpides, dépourvues de particules visibles, doivent être utilisées.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://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 des fabricants responsables de la libération des lots

Curium Pet France
14 Rue De La Grange Aux Belles
75010 Paris,
France

Alliance Medical RP Berlin GmbH
Max-Planck-Straße 4
12489 Berlin
Allemagne

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstraße 9
53119 Bonn
Allemagne

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 (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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 réalise les activités de pharmacovigilance 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 réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTIQUETTE DU BLINDAGE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tauvid 800 MBq/mL solution injectable
flortaucipir (^{18}F)

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

Chaque mL de solution injectable contient 800 MBq de flortaucipir (^{18}F) à la date et à l'heure de calibration (ToC).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Ethanol anhydre, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon

Volume : {Z} mL

Activité : {Y} MBq dans {Z} mL

ToC : {JJ/MM/AAAA} {hh:mm} {Fuseau horaire}

Flacon N°

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Flacon multidose

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Produit radioactif

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ/MM/AAAA} {hh:mm} {Fuseau horaire}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.
Le stockage des produits radiopharmaceutiques doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

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 doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

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

EU/1/24/1799/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**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**

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Tauvid 800 MBq/mL injection
flortaucipir (¹⁸F)
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Flacon multidose

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : ToC + 7,5 h

4. NUMÉRO DU LOT

Lot
Flacon N°

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

≤ 12 000 MBq à la ToC (voir emballage extérieur)

6. AUTRE



Curium Pet France, 75010, Paris, France

Alliance Medical RP Berlin GmbH, 12489, Berlin, Allemagne

Alliance Medical RP GmbH, 53119, Bonn, Allemagne

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTIQUETTE DU BLINDAGE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tauvid 1 900 MBq/mL solution injectable
flortaucipir (^{18}F)

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

Chaque mL de solution injectable contient 1 900 MBq de flortaucipir (^{18}F) à la date et à l'heure de calibration (ToC).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Phosphate disodique (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique dilué, éthanol anhydre, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon

Volume : {Z} mL

Activité : {Y} MBq dans {Z} mL

ToC : {JJ/MM/AAAA} {hh:mm} {Fuseau horaire}

Flacon N°

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Flacon multidose

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Produit radioactif

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ/MM/AAAA} {hh:mm} {Fuseau horaire}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.
Le stockage des produits radiopharmaceutiques doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

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 doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

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

EU/1/24/1799/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**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**

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Tauvid 1 900 MBq/mL injection
flortaucipir (^{18}F)
Voie intraveineuse

8. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Flacon multidose

9. DATE DE PÉREMPTION

EXP : ToC + 10 h

10. NUMÉRO DU LOT

Lot
Flacon N°

11. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

$\leq 28\,500\text{ MBq}$ à la ToC (voir emballage extérieur)

12. AUTRE



Curium Pet France, 75010, Paris, France

Alliance Medical RP Berlin GmbH, 12489, Berlin, Allemagne

Alliance Medical RP GmbH, 53119, Bonn, Allemagne

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Tauvid 800 MBq/mL solution injectable Tauvid 1 900 MBq/mL solution injectable flortaucipir (¹⁸F)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir 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 votre médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera l'examen.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin 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 Tauvid et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Tauvid soit utilisé
3. Comment Tauvid est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment Tauvid est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tauvid et dans quels cas est-il utilisé

Ce médicament est un produit radiopharmaceutique (médicament radioactif) à usage diagnostique uniquement. Tauvid contient la substance active flortaucipir (¹⁸F).

Tauvid est administré aux adultes ayant des troubles de la mémoire pour lesquels un diagnostic de maladie d'Alzheimer est en cours d'évaluation, afin de permettre aux médecins d'effectuer un examen d'imagerie cérébrale appelé Tomographie par Émission de Positons (TEP). Un examen TEP, associé à d'autres tests du fonctionnement cérébral, peut aider votre médecin à trouver la raison de vos troubles de la mémoire. Tauvid peut aider votre médecin à déterminer si vous avez ou non des formes anormales de protéine tau dans votre cerveau. Des formes anormales de protéine tau sont présentes dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.

L'utilisation de Tauvid implique une exposition à la radioactivité. Votre médecin et le médecin spécialiste en médecine nucléaire ont considéré que le bénéfice clinique que vous retirerez de l'examen avec le produit radiopharmaceutique est supérieur au risque dû à l'irradiation (voir rubrique 3).

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Tauvid soit utilisé

Tauvid ne doit jamais être utilisé

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Tauvid

- si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux, car une augmentation de l'exposition aux rayonnements est possible
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pouvez l'être
- si vous allaitez (voir rubrique 2, « Grossesse, allaitement et fertilité »).

Avant l'administration de Tauvid, vous devez

Boire beaucoup d'eau avant le début de l'examen afin d'uriner le plus souvent possible pendant les premières heures qui suivent l'examen.

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de Tauvid chez les enfants et les adolescents, car il est destiné à être utilisé chez les adultes ayant des troubles de la mémoire pour lesquels un diagnostic de maladie d'Alzheimer est en cours d'évaluation.

Autres médicaments et Tauvid

Informez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire avant de recevoir ce médicament.

S'il existe une possibilité que vous soyez enceinte, si vous n'avez pas eu vos règles ou si vous allaitez, vous devez informer le médecin spécialiste en médecine nucléaire avant que Tauvid ne vous soit administré. En cas de doute, il est important de consulter votre médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera l'examen.

Si vous êtes enceinte

Tout produit radiopharmaceutique, y compris Tauvid, a le potentiel de nuire au bébé à naître.

L'utilisation de Tauvid n'est pas recommandée chez la femme enceinte. Le médecin spécialiste en médecine nucléaire administrera ce produit pendant la grossesse seulement si le bénéfice attendu est supérieur aux risques.

Si vous allaitez

L'utilisation de Tauvid n'est pas recommandée pendant l'allaitement. Vous devez interrompre l'allaitement pendant 24 heures après l'injection et le lait tiré doit être éliminé. Veuillez demander à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire à quel moment vous pouvez reprendre l'allaitement (voir rubrique 3, « après l'administration de Tauvid, vous devez »).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Tauvid affecte votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Tauvid 800 MBq/mL et 1 900 MBq/mL contiennent de l'éthanol

Ce médicament contient 790 mg d'alcool (éthanol) par dose, ce qui équivaut à moins de 20 mL de bière ou 8 mL de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Tauvid contient du sodium

Tauvid 800 MBq/mL solution injectable contient jusqu'à 32 mg de sodium par dose (composant principal du sel de cuisine/table). Cela équivaut à 1,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Tauvid 1 900 MBq/mL solution injectable contient jusqu'à 34 mg de sodium par dose (composant principal du sel de cuisine/table). Cela équivaut à 1,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment Tauvid est-il utilisé

Il existe des réglementations strictes concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des produits radiopharmaceutiques. Tauvid ne sera utilisé que dans des services spécialisés contrôlés. Ce médicament ne sera manipulé et injecté que par un personnel formé et qualifié pour l'utiliser en toute sécurité. Ce personnel qualifié veillera particulièrement à l'utilisation en toute sécurité de ce produit radiopharmaceutique et vous expliquera ses actions.

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise l'examen décidera de la quantité de Tauvid à utiliser dans votre cas. Il s'agit de la quantité minimale nécessaire pour obtenir les informations souhaitées de la TEP. La quantité habituelle recommandée pour un adulte est de 370 MBq. Le Mégabecquerel (MBq) est l'unité utilisée pour exprimer la radioactivité.

Administration de Tauvid et déroulement de l'examen

Buvez beaucoup d'eau avant le début de l'examen afin d'uriner le plus souvent possible pendant les premières heures qui suivent l'examen. Tauvid est administré par injection dans votre veine, suivie d'une autre injection dans votre veine avec une solution de chlorure de sodium pour garantir l'administration complète de la dose de Tauvid.

Une seule injection de flortaucipir (^{18}F) suffit pour effectuer l'imagerie cérébrale.

Durée de l'examen

Votre médecin spécialiste en médecine nucléaire vous informera de la durée habituelle de l'examen. Une imagerie cérébrale dure 20 minutes et est habituellement réalisée 80 à 100 minutes environ après l'injection de Tauvid.

Après l'administration de Tauvid, vous devez :

- Éviter tout contact étroit avec des nouveau-nés, des nourrissons, des enfants et des femmes enceintes pendant les 4 premières heures suivant l'injection.

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire vous recommandera d'uriner aussi souvent que possible pendant les premières heures suivant l'examen afin de réduire les radiations. Contactez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous avez des questions.

Si vous avez reçu plus de Tauvid que vous n'auriez dû

Un surdosage est peu probable car vous ne recevrez qu'une seule dose de Tauvid contrôlée avec précision par le médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise l'examen. Cependant, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Tauvid, demandez plus d'informations au médecin 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.

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

- maux de tête
- dysgueusie (goût altéré)
- douleur au niveau du point d'injection
- pression artérielle augmentée

Ce produit radiopharmaceutique émettra de faibles quantités de rayonnements ionisants associés à un risque moindre de cancers et de survenues d'anomalies héréditaires (voir rubrique 1, « qu'est-ce que Tauvid et dans quels cas est-il utilisé »).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin 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 Tauvid est-il conservé

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Ce médicament est conservé sous la responsabilité du spécialiste dans des locaux appropriés. La conservation des produits radiopharmaceutiques se fera conformément à la réglementation nationale relative aux produits radioactifs.

Les informations suivantes sont destinées uniquement au spécialiste.

Tauvid ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du blindage et du flacon après EXP.

Tauvid ne doit pas être administré en cas de présence de particules ou de décoloration.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation concernant la température.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tauvid

- La substance active est le flortaucipir (^{18}F).
Tauvid 800 MBq/mL solution injectable : 1 mL de solution injectable contient 800 MBq de flortaucipir (^{18}F) à la date et à l'heure de calibration.
Tauvid 1 900 MBq/mL solution injectable : 1 mL de solution injectable contient 1 900 MBq de flortaucipir (^{18}F) à la date et à l'heure de calibration.
- Les autres composants sont
Tauvid 800 MBq/mL solution injectable : éthanol anhydre, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Tauvid contient de l'éthanol et du sodium »).
Tauvid 1 900 MBq/mL solution injectable : éthanol anhydre, phosphate disodique (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique dilué, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Tauvid contient de l'éthanol et du sodium »).

Comment se présente Tauvid et contenu de l'emballage extérieur

Tauvid est une solution injectable limpide, incolore. Il est conditionné en flacon de 15 mL en verre transparent.

Tauvid 800 MBq/mL solution injectable (injection) : Un flacon multidose d'une capacité de 15 mL contenant de 1 à 15 mL de solution, soit 800 à 12 000 MBq à la date et à l'heure de calibration.

Tauvid 1 900 MBq/mL solution injectable (injection) : Un flacon multidose d'une capacité de 15 mL contenant de 1 à 15 mL de solution, soit 1 900 à 28 500 MBq à la date et à l'heure de calibration.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eli Lilly Nederland B.V., Ortelijslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas

Fabricant

Curium Pet France
14 Rue De La Grange Aux Belles
75010 Paris,
France

Alliance Medical RP Berlin GmbH
Max-Planck-Straße 4
12489 Berlin
Allemagne

Alliance Medical RP GmbH
Spessartstraße 9
53119 Bonn
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΑΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

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

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) complet de Tauvid est fourni dans l'emballage du produit, afin de fournir aux professionnels de la santé des informations scientifiques et pratiques complémentaires sur l'administration et l'utilisation de ce produit radiopharmaceutique. Veuillez vous reporter au RCP [le RCP doit être inclus dans la boîte].