

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

NeuraCeq™

Florbetaben (¹⁸F)

Solution à 3 µg/mL pour administration intraveineuse

Radiopharmaceutique à usage diagnostique

IsoLogic Radiopharmaceutiques Novateurs Ltd.
2075 ave. Bayview, Toronto ON M4N 3M5

Date de préparation:
16 mars, 2017

N° de contrôle: 193105

Table of Contents

1.	INDICATIONS.....	4
1.1	Enfants	4
1.2	Personnes âgées.....	4
2	CONTRE-INDICATIONS	4
3	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1	Considérations posologiques	5
4.2	Posologie.....	5
4.3	Administration.....	5
4.4	Acquisition et interprétation d'image.....	5
4.5	Instructions pour la préparation et l'utilisation	8
4.6	Directives pour le contrôle de la qualité.....	9
5	DOSIMÉTRIE.....	9
6	SURDOSAGE.....	10
7	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	10
8	DESCRIPTION	10
8.1	Caractéristiques physiques	10
8.2	Irradiation externe.....	11
9	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
9.1	Risque de mésinterprétation de l'image et autres erreurs	11
9.2	Généralités	12
9.3	Carcinogenèse, mutagenèse, et altération de la fertilité	12
9.4	Contamination	12
9.5	Populations particulières	12
10	EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
10.1	Aperçu des effets indésirables	13
10.2	Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	13
10.3	Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	14
11	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
12	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
12.1	Mode d'action	14
12.2	Pharmacodynamique.....	14
12.3	Pharmacocinétique.....	15
13	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	15
14	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	15
15	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
15.1	Substance pharmaceutique.....	16
15.2	Caractéristiques du produit.....	16

16	ESSAIS CLINIQUES	16
17	TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE.....	19
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	20

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

NeuraCeq (florbetaben [¹⁸F]) est indiqué pour l'évaluation, par tomographie par émission de positons (TEP), de la densité des plaques séniles β -amyloïdes dans le cerveau de patients adultes atteints de troubles cognitifs, pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) ou d'autres causes de troubles cognitifs

Un examen négatif montre l'absence de plaques séniles amyloïdes ou la présence de plaques éparses et est non cohérente avec un diagnostic neuropathologique de la MA au moment de l'acquisition de l'image; un examen négatif réduit la probabilité que la déficience cognitive d'un patient est due à la MA.

Un examen positif indique la présence de plaques séniles amyloïdes en nombre modéré à important. Des examens neuropathologiques ont démontré que cette quantité de plaques séniles amyloïdes est présente chez les patients atteints de MA, mais peut également être présente chez les patients souffrant d'autres types de troubles neurologiques ainsi que les personnes âgées ayant une cognition normale.

NeuraCeq doit être utilisé en association avec d'autres évaluations diagnostiques.

Limites d'utilisation:

- un examen positif ne permet pas de poser le diagnostic de MA ou d'autres troubles cognitifs;
- l'innocuité et l'efficacité du NeuraCeq n'ont pas été établies pour:
 - prévoir le développement de la démence ou d'autres affections neurologiques;
 - suivre la réponse au traitement.

1.1 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada

1.2 Personnes âgées

Des 872 sujets dans les études cliniques de NeuraCeq, 603 (69%) avaient 65 ans ou plus, alors que 304 (35%) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale de tolérance n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

NeuraCeq est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section *Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement*.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait au recours des substances réglementées radioactives chez l'homme.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'utilisation du NeuraCeq dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

4.2 Posologie

L'activité recommandée est de 300 ± 60 MBq de NeuraCeq, ce qui correspond au plus à une dose de 30 µg de florbetaben.

4.3 Administration

- Ne pas utiliser le NeuraCeq après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Inspecter la solution visuellement avant l'utilisation. Seules les solutions limpides, incolores, sans particules visibles doivent être utilisées.
- Utiliser une technique aseptique et un écran approprié pour retirer et administrer la dose
- Mesurer l'activité par un système de mesure de radioactivité convenable immédiatement avant l'administration.
- Ne pas diluer le NeuraCeq.
- S'assurer que l'injection soit intraveineuse afin d'éviter l'irradiation pouvant résulter d'une extravasation locale et les artéfacts d'imagerie. Vérifier la perméabilité du cathéter en injectant le NaCl 0,9% avant l'administration du NeuraCeq.
- Injecter lentement (6 sec/mL) dans une grande veine du bras suivie d'un rinçage avec environ 10 mL de NaCl 0,9%
- Mettre le produit non utilisé au rebut de façon sécuritaire conformément aux réglementations applicables.

4.4 Acquisition et interprétation d'image

Acquisition d'image

Acquérir des images TEP pendant 15 à 20 minutes à partir de 45 à 130 minutes après l'injection de NeuraCeq. Garder le patient en décubitus dorsal avec la tête positionnée de sorte à centrer le cerveau, y compris le cervelet, dans le champ de la caméra 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.

Interprétation d'image

Les images obtenues avec le NeuraCeq doivent uniquement être interprétées par des médecins spécialistes en médecine nucléaire qui ont complété avec succès une formation par média électronique ou en personne, fournie par le fabricant.

L'objectif de l'interprétation de l'image NeuraCeq est d'estimer la densité de la plaque sénile β -amyloïde dans la matière grise cérébrale, et non de faire un diagnostic clinique.

L'interprétation d'image est effectuée indépendamment des caractéristiques cliniques d'un patient et repose sur la reconnaissance des caractéristiques d'image dans certaines régions du cerveau.

Affichage des images

Les images de TEP doivent être affichées dans l'orientation transaxiale à l'aide d'une échelle de gris ou d'une échelle de gris inversé. Les plans sagittal et coronal peuvent être utilisés à des fins d'orientation supplémentaires.

Les images obtenues par tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être utiles à des fins de référence anatomique. Cependant, l'évaluation visuelle doit être effectuée en utilisant les plans axiaux selon la méthodologie de lecture recommandée.

Interprétation des images

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. Les régions affichées dans les images de la TEP qui correspondent anatomiquement à des structures de matière blanche (par exemple la substance blanche cérébelleuse ou le splénium) doivent être identifiées pour aider les lecteurs à s'orienter. 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. Pour l'attribution d'un score de fixation du traceur dans le cortex, l'observation doit avoir été faite sur la majorité des coupes de la région en question.

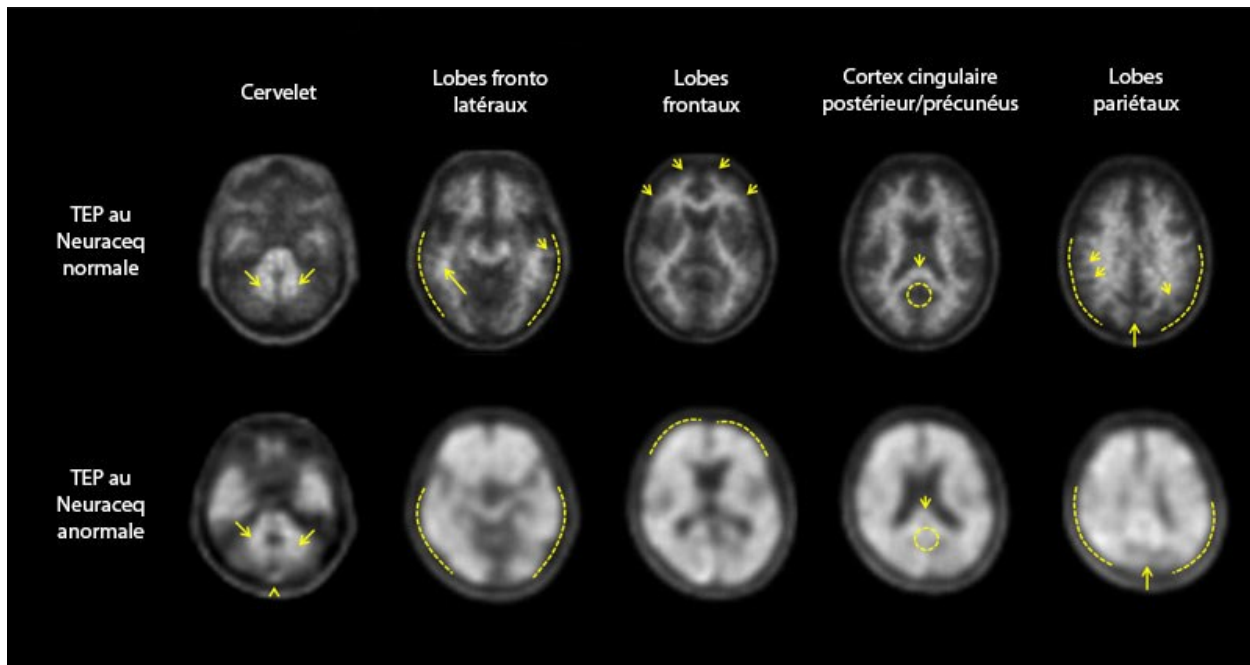
Pour chaque patient, l'évaluation de l'image TEP est catégorisée soit « β -amyloïde-positif» ou « β -amyloïde-négatif». Cette détermination est basée sur l'évaluation de la fixation du traceur dans la substance grise des quatre régions cérébrales suivantes: les lobes temporaux, les lobes frontaux, le cortex cingulaire postérieur/précunéus et les lobes pariétaux; selon les «règles d'évaluation» suivantes:

- β -amyloïde-négatif – La fixation du traceur (c.-à-d. l'intensité du signal) dans la substance grise des quatre régions cérébrales est inférieure à celle observée dans la substance blanche (absence de fixation).
- β -amyloïde positif – 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 d'au moins une des quatre régions (fixation modérée); ou 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,

impliquant la région au complet et observée sur la majorité des coupes d'au moins une des quatre régions.

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. Si une image récente de la TEP-TDM fusionnée est disponible, celle-ci peut être utilisée pour clarifier la relation entre la captation de NeuraCeq et l'anatomie de la substance grise.

Des exemples de TEP positifs et négatifs pour chacune des régions du cerveau sont illustrés sur la figure 1.

Figure 1: Exemples de TEP au florbetaben (¹⁸F) négatives et positives.

Cervelet: On observe un contraste entre la substance blanche (flèches) et la matière grise dans les scintigraphies normales et anormales. La fixation du traceur extra-cérébral dans le diploë et dans le sinus sagittal postérieur (tête de flèche) peut être observée. **Lobes fronto-latéraux:** On voit l'aspect spiculé ou "sinueux" de la substance blanche (flèches) dans la TEP normale, et le signal radioactif n'atteint pas le bord externe du cerveau (ligne pointillée) en raison d'une fixation plus faible du traceur dans la matière grise. La TEP anormale montre une apparence lisse et "gonflée" du bord externe du parenchyme cérébral (ligne en pointillés) due à la fixation du traceur dans la matière grise. **Lobes frontaux:** L'aspect spiculé de la substance blanche dans les lobes frontaux (flèches) est observé dans la TEP normale. La TEP anormale montre que la fixation du traceur dans ces régions a un aspect lisse, "gonflée" dû au signal de matière grise augmenté (ligne pointillée). **Cortex cingulaire postérieure/précunéus:** Adjacent et postérieur au splénium (flèche), ces régions apparaissent comme une zone hypo-intense (cercle) dans la TEP normale, alors que cette zone se comble (cercle) dans la TEP anormale. **Lobes pariétaux:** Dans la TEP normale, la ligne médiane entre les lobes pariétaux peut être facilement identifiée (flèche longue); la matière blanche a une apparence spiculée (flèche courte) avec un signal faible près du bord extérieur du cerveau (ligne pointillée). Dans la TEP anormale, la ligne médiane entre les lobes pariétaux est beaucoup plus mince. Les zones corticales sont «remplies» et ont une apparence lisse puisque la fixation du traceur s'étend jusqu'au bord externe du cerveau

4.5 Instructions pour la préparation et l'utilisation

NeuraCeq est fourni sous forme de solution intraveineuse prête à l'emploi. Aucune préparation n'est requise.

Effectuer tous les transferts de solutions radioactives avec une seringue suffisamment blindée et maintenir un blindage adéquat autour du flacon pendant la durée de vie utile du produit radioactif.

4.6 Directives pour le contrôle de la qualité

NeuraCeq est fourni sous forme de solution intraveineuse prête à l'emploi. Aucun test de contrôle de qualité n'est requis

5 DOSIMÉTRIE

Le coefficient de dose effective est de 1.93E-02 mSv/MBq. La dose effective suivant l'administration de 300 MBq est de 5.8 mSv. La dose effective totale résultant de la procédure NeuraCeq (¹⁸F) TEP/TDM sera plus élevée dû à la radiation additionnelle résultant de la tomodensitométrie (TDM), ce qui variera selon l'équipement et les paramètres d'acquisition.

Tableau 1: Dose absorbée par unité d'activité administrée

Organe/Tissue	mGy/MBq
Surrénales	1.30E-02
Cerveau	1.25E-02
Seins	7.40E-03
Vésicule biliaire	1.37E-01
Coeur	1.39E-02
Reins	2.38E-02
Foie	3.86E-02
Côlon descendant	3.51E-02
Poumons	1.48E-02
Muscle	9.48E-03
Surfaces osseuses	1.48E-02
Ovaires	1.56E-02
Pancréas	1.39E-02
Moelle rouge	1.22E-02
Peau	6.89E-03
Intestin grêle	3.14E-02
Rate	1.02E-02
Estomac	1.16E-02
Testicules	9.13E-03
Thymus	8.92E-03
Thyroïde	8.42E-03
Côlon ascendant	3.82E-02
Vessie	6.95E-02
Utérus	1.63E-02
Dose effective (mSv/MBq)	1.93E-02

Données biocinétiques provenant de 8 mâles et 7 femelles sains.
Calculé à l'aide du logiciel OLINDA, utilisant le fantôme male (hermaphrodite).

6 SURDOSAGE

Aucune surdose du NeuraCeq n'a encore été signalée. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et traité tel qu'indiqué cliniquement.

7 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

NeuraCeq est fourni sous forme de solution stérile apyrogène de 50 à 5000 MBq/mL de florbetaben (^{18}F) à FDS, dans un flacon en verre multi-dose de 30 mL contenant jusqu'à 30 mL. Chaque flacon multi-dose est placé dans un récipient blindé pour minimiser l'exposition au rayonnement externe. Le pH de la solution est compris entre 4,5 et 7.

Tableau 2: Forme posologique

Voie d'administration	Forme posologique /concentration	Ingrédients non-médicinaux	
Intraveineuse	Solution Florbetaben: 3 µg/mL ^{18}F : 50 à 5000 MBq/mL	Acide ascorbique	4.4 mg
		Éthanol	118.0 mg
		Macrogol 400	200.0 mg
		Ascorbate sodique	28.8 mg

8 DESCRIPTION

8.1 Caractéristiques physiques

NeuraCeq est radiomarké avec le fluor (^{18}F) qui décroît par émission de positrons (β^+) en ^{18}O avec une demi-vie de 109,8 minutes. Les principaux photons utiles pour l'imagerie diagnostique sont les photons gamma de 511 keV, qui proviennent de l'interaction entre le positon émis et un électron (Tableau 3).

Tableau 3: Données principales d'émission du ^{18}F

Émission d'irradiation	Énergie moyenne (keV)	Pourcentage par désintégration
Positron	249,8	96,7
Gamma	511,0	193,4

Pour rectifier la décroissance physique de ce radionucléide, les fractions restantes aux intervalles sélectionnés après le calibrage sont indiquées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Décroissance physique du ¹⁸F

Minutes après calibration	Fraction restante	Minutes après calibration	Fraction restante
60	68,5%	420	7,1%
120	46,9%	480	4,8%
180	32,1%	540	3,3%
240	22,0%	600	2,3%
300	15,1%	660	1,6%
360	10,3%	720	1,1%

La quantité précise peut être calculée à partir de l'équation :

$$A = 100 * e^{(-0.006311*t)}$$

où A est la fraction restante et t est le temps écoulé (en minutes) depuis le temps calibration.

8.2 Irradiation externe

Le débit de kerma dans l'air^a d'une source ponctuelle pour le ¹⁸F est de 3.74E-17 Gy m² s⁻¹ Bq⁻¹. La couche de demi-atténuation (CDA) pour les photons du ¹⁸F est environ 6 mm de plomb (Pb).^b La plage de valeurs pour l'atténuation de l'irradiation du ¹⁸F provenant de l'interposition de diverses épaisseurs de Pb est présentée dans le Tableau 5. Par exemple, une épaisseur de Pb de 8 cm réduira l'irradiation externe par un facteur d'environ 10,000.

Tableau 5:Atténuation de l'irradiation par un écran au plomb

cm Pb	0.6	2	4	6	8
Coefficient d'atténuation	0,5	0,1	0,01	0,001	0,0001

9 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

9.1 Risque de mésinterprétation de l'image et autres erreurs

Des erreurs peuvent se produire dans l'estimation de la densité de la plaque sénile β-amyloïde du cerveau lors de l'interprétation de l'image NeuraCeq (voir section 16 *Études Cliniques*). L'interprétation de l'image doit être effectuée indépendamment des informations cliniques du patient. L'utilisation d'informations cliniques dans l'interprétation des images NeuraCeq n'a pas été évaluée et peut entraîner des erreurs. Des erreurs peuvent également se produire dans les cas d'atrophie cérébrale grave qui limite la capacité de distinguer la substance grise et blanche sur l'image de la TEP/NeuraCeq ou en raison d'artefacts de mouvement qui entraînent une distorsion de l'image. Les résultats de la TEP au NeuraCeq sont indicatifs de la présence de plaques séniles β-amyloïdes du cerveau seulement au moment de l'acquisition de l'image et un

a Eckerman KF and A Endo. MIRDO: Radionuclide Data and Decay Schemes, 2nd Edition, 2008.

b Derived from data in NCRP Report No. 49. 1998, Appendix C

résultat négatif de n'empêche pas le développement de plaques séniles β -amyloïdes dans le futur.

9.2 Généralités

Florbetaben (^{18}F) est radioactif et, par conséquent, un blindage adéquat du produit radiopharmaceutique doit être maintenu.

Le produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne l'utilisation de produits radiopharmaceutiques. La gestion appropriée de la thérapie et des complications n'est possible que lorsque des installations adéquates de diagnostic et de traitement sont rapidement utilisables.

Le produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées dans un environnement clinique autorisé. Sa réception, son entreposage, son utilisation, son transport et son traitement sont soumis aux règlements et/ou aux autorisations appropriées des organismes officiels locaux compétents.

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, la prudence s'impose afin que le patient ne soit exposé qu'à l'irradiation nécessaire pour évaluer son état, ce qui permet également de protéger le personnel œuvrant dans ce domaine.

9.3 Carcinogénèse, mutagenèse, et altération de la fertilité

Des études chez l'animal n'ont pas été effectuées pour évaluer le potentiel cancérigène du florbetaben (^{18}F).

Florbetaben (^{18}F) n'a pas démontré de potentiel mutagène lors d'une épreuve *in vitro* de mutation bactérienne (épreuve d'Ames) utilisant cinq souches de *Salmonella typhimurium* et une souche d'*Escherichia coli* ou dans un essai d'aberration chromosomique *in vitro* utilisant des lymphocytes périphériques humains en l'absence et en présence d'un activateur métabolique

Aucune étude sur l'altération de la fertilité masculine ou féminine et des performances reproductives n'a été menée chez l'animal.

9.4 Contamination

Les mesures suivantes devraient être observées jusqu'à 12 heures après l'administration du NeuraCeq pour minimiser le risque de contamination des vêtements et de la literie par l'urine radioactive:

- les patients incontinents doivent être cathétérisés
- les patients alités devraient privilégier la toilette à l'urinoir portable

Les vêtements ou le linge souillé d'urine doivent être immédiatement enlevés et lavés ou mis en quarantaine pendant 12 heures.

9.5 Populations particulières

9.5.1 Femmes enceintes

Étant donné que des études de reproduction adéquates n'ont pas été effectuées chez les animaux pour déterminer si ce médicament affecte la fertilité chez les mâles ou les femelles,

présente un potentiel tératogène ou présente d'autres effets indésirables sur le fœtus, cette préparation radiopharmaceutique ne doit pas être administrée aux femmes enceintes à moins que les avantages potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Chez la femme en âge de procréer, il est préférable d'effectuer la scintigraphie dans les 10 jours après le début des menstruations, ou après avoir vérifié que la femme n'est pas enceinte, surtout quand cet examen peut être différé. Il convient d'évaluer le bienfait associé à l'utilisation d'un produit radiopharmaceutique à visée diagnostic par rapport au risque possible pour un embryon ou un fœtus.

1.1.1 Allaitement

Lorsqu'une évaluation des bénéfices par rapport aux risques incite à l'utilisation de ce produit chez les femmes qui allaitent, l'allaitement doit être interrompu pendant une période de 12 heures suivant la TEP. Le lait produit durant cette période doit être tiré et jeté.

Une préparation pour nourrisson peut être substituée ou, le cas échéant, le lait maternel peut être exprimé avant l'administration de la florbetaben (¹⁸F) pour minimiser le contact étroit entre la mère et le nourrisson afin d'aider à limiter l'exposition aux rayonnements du nourrisson.

9.5.2 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

9.5.3 Personnes âgées

Des 872 sujets dans les études cliniques de NeuraCeq, 603 (69%) avaient 65 ans ou plus, alors que 304 (35%) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale de tolérance n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes.

10 EFFETS INDÉSIRABLES

10.1 Aperçu des effets indésirables

Aucun effet indésirable grave lié à l'administration de NeuraCeq n'a été signalé. Les réactions indésirables les plus fréquemment observées étaient des réactions au site d'injection consistant en érythème, irritation et douleur. Tous les effets indésirables étaient légers à modérés dans la gravité et de courte durée.

10.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament.

Le profil de sécurité global de NeuraCeq repose sur des données obtenues sur 1090 administrations de NeuraCeq à 872 sujets

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez au moins 0,5% des sujets) au cours des essais cliniques de NeuraCeq sont présentés au Tableau 6.

Tableau 6: Effets indésirables lors des essais cliniques

Effets indésirable	n	%
Douleur au site d'injection	38	3,5
Érythème au site d'injection	18	1,7
Irritation au site d'injection	13	1,2
Réaction non-spécifiée au site d'injection	13	1,2

10.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

En utilisation clinique courante, il y a eu un seul rapport post-commercialisation d'une réaction indésirable: douleur au point d'injection et dysgueusie. À partir des études initiées par les investigateurs post-commercialisation, il y a eu huit rapports (neuf événements): nausées, douleur au site d'injection (n = 5), anomalie de l'image TEP, vertiges et hypertension.

11 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Des études d'interaction médicament-médicament n'ont pas été réalisées chez les patients pour établir à quel point, des médicaments concomitants peuvent altérer les résultats de l'image NeuraCeq. Des études *in vitro* montrent que le métabolisme du florbetaben est principalement catalysé par CYP2J2 et CYP4F2. Les études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains n'ont révélé aucun potentiel d'inhibition du système enzymatique du cytochrome P450.

12 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mode d'action

Le florbetaben (^{18}F) est un dérivé de stilbène marqué au fluor 18, qui se lie aux plaques séniles β -amyloïdes dans le cerveau. Des études de la liaison *in vitro* de 3H-florbetaben révèlent deux sites de liaison (Kd de 16 nM et 135 nM) dans des homogénats de cortex frontal de patients atteints de la MA. La liaison du florbetaben (^{18}F) aux plaques β -amyloïdes dans les coupes post mortem de patients atteints de la MA utilisant l'autoradiographie est corrélée à la fois à immunohistochimie et à la coloration de Bielschowsky. Le florbetaben (^{18}F) ne se lie pas au protéine tau ou au α -synucléine dans le tissu de patients atteints de la MA. Ni NeuraCeq ni florbetaben non-radioactif (^{19}F) se lient à des dépôts de tau positifs pour AT8 dans le tissu cérébral de patients atteints de démence fronto-temporale (DFT), en utilisant respectivement l'autoradiographie et l'immunohistochimie.

12.2 Pharmacodynamique

À la faible dose de masse administrée, le florbetaben (^{18}F) n'a pas d'activité pharmacodynamique détectable.

Après l'administration intraveineuse, NeuraCeq traverse la barrière hémato-encéphalique et montre une rétention différentielle dans les régions du cerveau qui contiennent des dépôts de β -

amyloïde. Les différences d'intensité du signal parmi les régions cérébrales montrant une fixation spécifique et non-spécifique de NeuraCeq forment la base de la méthode d'interprétation d'image.

12.3 Pharmacocinétique

Dix minutes après l'injection intraveineuse d'un bolus de 300 MBq de NeuraCeq chez des volontaires humains, environ 6% de la radioactivité injectée se retrouve dans le cerveau. Les concentrations plasmatiques de florbetaben (^{18}F) ont diminué d'environ 75% 20 minutes après l'injection et d'environ 90% à 50 minutes. Le ^{18}F en circulation pendant la fenêtre d'imagerie de 45 à 130 minutes était principalement associé aux métabolites polaires du florbetaben. Le florbetaben (^{18}F) se lie à 98,5% aux protéines plasmatiques et est éliminé du plasma principalement par voie hépatobiliaire avec une demi-vie biologique moyenne d'environ 1 heure. Des études *in vitro* montrent que le métabolisme du florbetaben est principalement catalysé par CYP2J2 et CYP4F2. Douze heures après l'administration, environ 30% de la radioactivité injectée est excrétée dans les urines. Presque toute la radioactivité ^{18}F dans l'urine a été excrétée comme métabolites polaires de florbetaben (^{18}F) et seulement des traces de florbetaben (^{18}F) ont été détectées.

Dans des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains, le florbetaben n'a pas inhibé les enzymes du cytochrome P450 à des concentrations présentes *in vivo*.

Des études sur la pharmacocinétique de NeuraCeq chez des populations particulières, y compris chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, n'ont pas été réalisées.

Puisque le florbetaben (^{18}F) est éliminé principalement par le système hépatobiliaire, une exposition au rayonnement quelque peu accrue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique peut être possible.

13 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposez le NeuraCeq à la température de la pièce, 25°C.

Le produit ne contient pas d'agent de conservation. Conservez NeuraCeq dans le récipient d'origine ou un contenant blindé équivalent.

Ne pas diluer NeuraCeq.

Utilisez NeuraCeq dans les dix heures suivant la fin de synthèse (FDS).

14 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, la prudence s'impose afin que le patient ne soit exposé qu'à l'irradiation nécessaire pour évaluer son état, ce qui permet également de protéger le personnel œuvrant dans ce domaine.

PART II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

15 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

15.1 Substance pharmaceutique

Nom propre: Florbetaben (^{18}F)

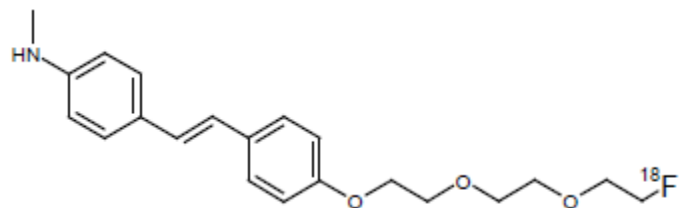
Nom chimique:

4-{{(E)-2-[4-(2-{2-[2-(^{18}F)
fluoroethoxy]ethoxy}ethoxy)phenyl]vinyl}-N-
methylaniline

Formule moléculaire: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}^{18}\text{FNO}_3$

Masse moléculaire: 358.5 g/mol

Structural:



Propriétés physicochimiques : Solution claire et incolore

15.2 Caractéristiques du produit

NeuraCeq est une solution de florbetaben (^{18}F), à une radio-concentration de 50 à 5000 MBq/mL.

Chaque mL de la solution aqueuse contient jusqu'à 3 μg de florbetaben marqué avec 50 à 5000 MBq of ^{18}F , 4.4 mg d'acide ascorbique, 118 mg d'éthanol, 200 mg de macrogol 400, et 28.8 mg d'ascorbate sodique.

Le pH de la solution est de 4.5 to 7.0.

La formule chimique du florbetaben est $\text{C}_{21}\text{H}_{26}^{18}\text{FNO}_3$ (MW 358.5, CAS 902143-01-5).

16 ESSAIS CLINIQUES

NeuraCeq a été évalué dans trois études cliniques, comportant chacun un seul groupe de traitement, qui ont examiné des images d'adultes avec une gamme de fonctions cognitives, y compris certains patients en fin de vie qui avaient accepté de participer à un programme post-mortem de don de cerveau. Les sujets ont subi l'injection de NeuraCeq et une TEP, puis les images ont été interprétées par des lecteurs indépendants n'ayant pas accès à toutes les informations cliniques et histopathologiques.

L'étude 'A' comportait deux parties, chacune rapportées séparément. La première partie était une analyse régionale (à comparaisons tissulaires) avec co-enregistrement d'IRM, conçue comme une étude de «validation de cible». Cette partie de l'étude a validé la capacité de l'imagerie TEP au florbetaben (^{18}F) à détecter des agrégats amyloïdes précisément dans le même tissu que celui examiné par l'histopathologie. La taille pré-planifiée de l'échantillon pour la

première partie de l'étude était d'au moins 30 échantillons histopathologiques; l'analyse a été faite sur 31. L'étude 'A' a continué dans la deuxième partie, en inscrivant 216 patients et en fournissant 82 cerveaux évaluables en autopsie.

Le soutien primaire d'efficacité provient de l'évaluation originale de 3 lecteurs du sous-groupe de 82 autopsies; et d'une relecture du même sous-groupe par un panel de cinq lecteurs (étude 'B'). Les trois premiers lecteurs avaient suivi une formation en lecture en personne; l'ensemble des 5 lecteurs avait suivi une formation par médias électroniques. Tous les lecteurs ont été aveugles à toutes les autres informations cliniques. La lecture de cinq lecteurs a également évalué la fiabilité inter et intra-lecteurs.

La norme de vérité (NDV) repose sur l'examen histopathologique à l'aide de la coloration à l'argent de Bielschowsky (BSS) de six régions cérébrales, évaluée par un panel de consensus sur la pathologie masqué à l'ensemble des informations cliniques (y compris les résultats de la TEP. Le score dérivé de l'histopathologie des plaques était basé sur les critères du consortium pour établir un registre pour la maladie d'Alzheimer (CERAD) en utilisant le nombre de plaques séniles. (Tableau 7). Pour la norme de vérité au niveau du sujet, si dans l'une des six régions, les plaques séniles β -amyloïde étaient plus que 'léger', le sujet a été classé comme positif; si dans aucune des régions les plaques séniles β -amyloïdes étaient considérées comme étant plus que 'léger', le sujet a été classé comme négatif.

Tableau 7. Critères CERAD

	Nombre de Plaques			
	<1	1-5	6-19	≥ 20
Score CERAD	Nul	Léger	Modéré	Fréquent
Classification NDV	Négative	Négative	Positive	Positive

À l'autopsie, la catégorie de densité de la plaque séniles β -amyloïde du cerveau était: fréquent (n = 31); modéré (n = 21); léger (n = 17); ou nul (n = 13), ce qui donne une prévalence de 63% (52/82).

L'âge médian des 82 patients était de 81 ans (de 48 à 98 ans); 57% des sujets étaient des hommes. Par antécédents médicaux, 60 avaient la MA, 9 avaient une autre démence non-MA, 4 avaient une démence à corps de Lewy (DCL) et 9 n'avaient aucune preuve clinique de démence. L'intervalle entre la TEP NeuraCeq et la mort était inférieur à un an pour 45 patients, entre un et deux ans pour 23 patients et plus de deux ans pour 14 patients.

Lorsque le sous-groupe de 82 patients a été lu par les trois lecteurs de l'étude de phase 3 formés en personne, NeuraCeq avait une sensibilité médiane de 98% et une spécificité médiane de 80% (Tableau 8).

Lors de la relecture par les cinq lecteurs formés par médias électroniques, NeuraCeq avait une sensibilité médiane de 96% et une spécificité médiane de 77% (Tableau 8), ce qui n'est pas différent de la lecture l'originale.

La fiabilité et la reproductibilité de la méthodologie d'interprétation de l'image, cliniquement applicable utilisant une formation par médias électroniques, ont été évaluées à l'aide de 461

images provenant d'études cliniques antérieures, qui comprenaient des sujets ayant une gamme de diagnostics (étude 'C'). Les cinq lecteurs ont évalué au hasard des images de sujets ayant une norme de vérité (54 sujets ayant subi une autopsie) et sans norme de vérité (51 sujets atteints de déficience cognitive légère, 182 sujets atteints de la MA, 35 sujets atteints de démence, 5 sujets atteints de la maladie de Parkinson, et 188 volontaires sains). Parmi les 461 sujets, l'âge médian était de 72 ans (de 22 à 98), 197 étaient des femmes et 359 étaient de race blanche. Les données de reproductibilité de l'image pour ces différents groupes sont présentées dans le Table 9. L'accord entre les 5 lecteurs a un coefficient kappa de 0,79 (IC à 95%: 0,77, 0,83). Les caractéristiques de performance chez 54 sujets avec une norme de vérité étaient similaires à celles mesurées dans les études 'A' et 'B'. En outre, la reproductibilité intra-lecteur a été évaluée à partir de 46 images (10%); Le pourcentage d'accord intra-lecteur pour les 5 lecteurs variait de 91% à 98%.

Tableau 8. Précision diagnostique

	Lecteurs formés en personne(n=82)			Lecteurs formés par médias électroniques (n=82)				
	1	2	3	4	5	6	7	8
VP	50	51	51	49	51	47	50	52
VN	25	23	24	24	14	24	23	17
FP	5	7	6	6	16	6	7	13
FN	2	1	1	3	1	5	2	-
Sensibilité	96%	98%	98%	94%	98%	90%	96%	100%
Spécificité	83%	77%	80%	80%	47%	80%	77%	57%
VPP	91%	88%	89%	89%	76%	89%	88%	80%
VPN	93%	92%	92%	92%	88%	92%	92%	89%
Précision	91%	90%	91%	89%	79%	87%	89%	84%

Table 9. Accord inter-lecteurs

Population	n*	Scan positif†	Kappa (CI _{95%})	Pourcentage d'accord entre lecteurs		
				3/5 lecteurs	4/5 lecteurs	5/5 lecteurs
Tous les sujets	454	212	0.80 (0.77, 0.83)	6	15	78
Sujets sans NDV	394	175	0.80 (0.77, 0.83)	6	15	79
Sujets avec NDV	60	37	0.75 (0.67, 0.83)	10	15	75
MA	176	139	0.77 (0.72, 0.81)	7	10	83
SS	188	26	0.55 (0.49, 0.58)	7	15	77
TCL	50	28	0.84 (0.75, 0.92)	0	20	80
Autres démences	40	18	0.65 (0.55, 0.74)	8	33	60

* Les sujets avec interprétation de la TEP manquante (2 à 6% par groupe) ont été exclus des analyses.

† Le nombre médian de scans interprété comme positif à travers les 5 lecteurs.

MA: Maladie s'Alzheimer; TCL: trouble cognitif léger; SS: sujets sains.

17 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

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'humain. La toxicité potentielle de 28 jours d'injections intraveineuses répétées de florbetaben a été évaluée chez des rats et des chiens, et la dose sans effet toxique observable (NOAEL) s'est avérée au moins 20 fois supérieure à la dose maximale administrée chez l'humain.

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

Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène ou de déterminer si NeuraCeq a des répercussions sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

Comme pour les autres produits radiopharmaceutiques qui sont soumis à une distribution intracellulaire, il peut y avoir une augmentation des risques d'accident chromosomique attribuables aux électrons Auger si ces derniers sont captés par le noyau.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

NeuraCeq
Florbetaben (¹⁸F) Solution Injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir NeuraCeq. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet du NeuraCeq.

Mises en garde et précautions importantes

- NeuraCeq ne devrait pas être administré aux femmes enceintes.
- Si vous allaitez, vous devez interrompre temporairement l'allaitement pendant 12 heures.

Pourquoi NeuraCeq est utilisé?

NeuraCeq est donné aux personnes ayant des problèmes de mémoire afin que les médecins puissent effectuer un type d'étude du cérébral, appelé TEP (tomographie par émission de positons). Une analyse TEP NeuraCeq, ainsi que d'autres tests de fonction cérébrale, peuvent aider votre médecin à déterminer si vous pouvez avoir des plaques β -amyloïdes dans votre cerveau.

Comment NeuraCeq agit-il?

Peu de temps après son injection, NeuraCeq se fixe à une partie d'une protéine du cerveau appelée bêta-amyloïde. Sa partie radioactive peut alors être vue lors de l'utilisation d'une caméra TEP. NeuraCeq n'a aucun effet propre. La radioactivité diminue de moitié toutes les deux heures, de sorte qu'au bout de 10 heures, plus de 98% de la radioactivité a disparu.

Quels sont les ingrédients du NeuraCeq?

Ingrédients médicinaux	Ingrédients non-médicinaux
3 μ g/mL du principe actif, florbetaben	4.4 mg d'acide ascorbique (vitamine C)
de 50 à 5000 MBq de fluor radioactif (¹⁸ F)	118.0 mg d'éthanol
	28.8 mg d'ascorbate de sodium (un sel de la vitamine C)
	200.0 mg de macrogol 400

NeuraCeq est offert sous les formes posologiques qui suivent:

Une solution injectable de 50 à 5000 MBq/mL florbetaben (¹⁸F).

Ne prenez pas NeuraCeq si:

Si vous êtes allergique à l'un des composants.

Autres mises en garde à connaître:

Une certaine quantité de radioactivité sera éliminée dans vos urines jusqu'à 12 heures après la dose. Pour minimiser le risque de contaminer vos vêtements ou votre lit:

- Si vous avez de la difficulté à retenir votre urine (incontinence), demandez à propos d'un cathéter;
- N'utilisez pas d'urinoirs portables ou de bassins de lit, mais utilisez les toilettes

Les vêtements ou le linge souillé d'urine doivent être immédiatement enlevés et lavés ou mis de côté pendant 12 heures

Comment prendre le NeuraCeq

Ce produit vous sera administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de produits radiopharmaceutiques.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir NeuraCeq, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment

- si vous êtes enceinte
- si vous allaitez

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au NeuraCeq?

Aucun effet secondaire relié au NeuraCeq n'a été rapporté.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les réactions au site d'injection consistant en rougeur du site d'injection (1,7%), irritation (1,1%) et douleur (3,4%). Tous les effets secondaires étaient de gravité légère à modérée et de courte durée.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

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

Pour en savoir davantage au sujet du NeuraCeq:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé; ou
- Retrouver la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui est publié sur le site web de Santé Canada.

Le présent dépliant a été rédigé par by IsoLogic Radiopharmaceutiques Novateurs Ltd., 1855 32nd Avenue, Lachine, Québec H8T 3J1.

Dernière révision 16 mars, 2017