



## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IOFLUPANE (<sup>123</sup>I) ROTOP 74 MBq/ml solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 74 MBq d'ioflupane (<sup>123</sup>I) à l'heure de référence (de 0,07 à 0,13 µg/mL d'ioflupane).

Chaque flacon unidose de 2,5 mL contient 185 MBq d'ioflupane (<sup>123</sup>I) (plage d'activité molaire : de 2,5 à 4,5 x 10<sup>14</sup> Bq/mmol) à l'heure de référence.

Chaque flacon unidose de 5 mL contient 370 MBq d'ioflupane (<sup>123</sup>I) (plage d'activité molaire : de 2,5 à 4,5 x 10<sup>14</sup> Bq/mmol) à l'heure de référence.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 31,6 g/L d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide incolore.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Ioflupane (<sup>123</sup>I) ROTOP est indiqué pour détecter une perte de terminaisons neuronales dopaminergiques fonctionnelles dans le striatum :

- Chez les patients adultes atteints de syndromes parkinsoniens mal définis cliniquement, par exemple les patients présentant des symptômes précoces, pour faciliter la distinction entre le tremblement essentiel et les syndromes parkinsoniens liés à une maladie de Parkinson idiopathique, une atrophie multisystématisée ou une paralysie supranucléaire progressive. Ioflupane (<sup>123</sup>I) ROTOP ne permet pas de différencier la maladie de Parkinson, l'atrophie multisystématisée et la paralysie supranucléaire progressive.
- Chez les patients adultes, pour faciliter la distinction entre une probable démence à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer.
- Ioflupane (<sup>123</sup>I) ROTOP ne permet pas de différencier la démence à corps de Lewy et la démence associée à la maladie de Parkinson.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Ioflupane (<sup>123</sup>I) ROTOP ne doit être utilisé que chez les patients adultes adressés par des médecins expérimentés dans la prise en charge des troubles de la motricité et/ou des démences. Ioflupane (<sup>123</sup>I) ROTOP ne doit être utilisé que par du personnel qualifié détenteur de l'autorisation gouvernementale appropriée pour utiliser et manipuler des radionucléides dans une structure clinique prévue à cet effet.

#### Posologie

L'efficacité clinique a été démontrée pour des activités comprises entre 111 à 185 MBq. Ne pas dépasser 185 MBq et ne pas utiliser lorsque l'activité est inférieure à 110 MBq.

Avant l'injection, le blocage de la fixation de l'iode par la thyroïde doit être réalisé pour réduire au minimum la captation de l'iode radioactif par la thyroïde, par exemple par administration orale d'environ 120 mg d'iode de potassium 1 à 4 heures avant l'injection d'ioflupane (<sup>123</sup>I) ROTOP.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale et hépatique*

Aucune étude formelle n'a été menée chez des patients atteints d'insuf-

fisance rénale ou hépatique importante. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Un examen attentif du rapport bénéfice/risque est nécessaire chez ces patients en raison du risque d'augmentation de l'exposition aux rayonnements.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ioflupane (<sup>123</sup>I) ROTOP chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

Ioflupane (<sup>123</sup>I) ROTOP doit être utilisé sans dilution préalable. Pour réduire le risque de douleur au point d'injection pendant l'administration, il est recommandé de pratiquer une injection intraveineuse lente (durant au moins 15 à 20 secondes) dans une veine du bras.

#### Acquisition d'images

La tomographie par émission monophotonique (TEMP) doit être réalisée trois à six heures après l'injection. Les images doivent être acquises au moyen d'une gamma-caméra équipée d'un collimateur haute résolution, calibrée au pic photoélectrique de 159 keV, avec une fenêtre d'énergie de ± 10 %. Dans l'idéal, l'échantillonnage angulaire devra être d'au moins 120 vues sur 360 degrés. Pour les collimateurs haute résolution, un rayon de rotation stable aussi faible que possible (généralement 11-15 cm) doit être utilisé. Des études expérimentales réalisées au moyen d'un fantôme striatal suggèrent que des images optimales sont obtenues avec une taille de matrice et un zoom sélectionnés pour un rendu avec une taille de pixel de 3,5-4,5 mm sur les systèmes actuellement utilisés. Au moins 500 000 coups doivent être collectés pour obtenir des images optimales. Des images normales se caractérisent par deux zones symétriques en forme de croissant d'intensité égale. Les images anormales sont soit asymétriques, soit symétriques avec une intensité inégale et/ou perte de la forme de croissant.

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse (voir rubrique 4.6)

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas d'apparition de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques, l'administration du médicament doit être interrompue immédiatement et un traitement par voie intraveineuse instauré, si nécessaire. Pour permettre une intervention immédiate en cas d'urgence, les médicaments et l'équipement nécessaires doivent être disponibles, notamment un tube endotrachéal et un respirateur.

#### Justification du rapport bénéfice/risque individuel

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit être justifiée par le bénéfice attendu.

Dans tous les cas, l'activité administrée doit être aussi faible que raisonnablement possible pour obtenir les informations diagnostiques requises.

#### Insuffisance rénale/insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique importante. En l'absence de données, l'ioflupane (<sup>123</sup>I) n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère.

Un examen attentif du rapport bénéfice/risque est nécessaire chez ces patients en raison du risque d'augmentation de l'exposition aux rayonnements.

#### Préparation du patient

Le patient doit avoir bu suffisamment avant le début de l'examen et il doit être invité à uriner aussi souvent que possible dans les premières heures qui suivent l'examen pour réduire le niveau de rayonnement.

#### Mises en garde particulières

Ce médicament contient 31,6 g/L (4 % de volume) d'éthanol (alcool), jusqu'à 158 mg par dose, ce qui équivaut à 4 mL de bière ou 1,6 mL de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est pratiquement « sans sodium ».

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

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

L'ioflupane se lie au transporteur de la dopamine. Les médicaments qui ont une forte affinité pour le transporteur de la dopamine peuvent donc affecter le diagnostic après injection d'ioflupane (<sup>123</sup>I). Ces médicaments incluent les amphétamines, la benzatropine, le bupropion, la cocaïne, le mazindol, le méthylphénidate, la phentermine et la sertraline.

Les médicaments pour lesquels aucune perturbation de l'imagerie à l'ioflupane (<sup>123</sup>I) n'a été observée au cours des essais cliniques incluent l'amtadine, le trihexyphénidyle, la budipine, la lévodopa, le métoprolol, la primidone, le propranolol et la sélégiline. Les agonistes et antagonistes dopaminergiques qui agissent sur les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques ne devraient pas affecter l'imagerie à l'ioflupane (<sup>123</sup>I) et peuvent donc être poursuivis, s'il y a lieu. Les médicaments pour lesquels aucune perturbation de l'imagerie à l'ioflupane (<sup>123</sup>I) n'a été observée au cours des études effectuées chez l'animal incluent le pergolide.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des médicaments radiopharmaceutiques à des femmes en âge de procréer, elles doivent toujours être interrogées sur une éventuelle grossesse. Toute femme n'ayant pas eu ses menstruations doit être présumée enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute, l'exposition aux rayonnements doit être aussi limitée que possible tout en permettant l'obtention d'images satisfaisantes. D'autres techniques ne nécessitant pas de rayonnement ionisant doivent être envisagées.

##### Grossesse

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été effectuée chez l'animal avec ce produit. Les examens isotopiques effectués chez la femme enceinte exposent également le fœtus à des doses de rayonnement. L'administration de 185 MBq d'ioflupane (<sup>123</sup>I) entraîne une dose absorbée de 2,6 mGy au niveau de l'utérus. La prescription d'ioflupane (<sup>123</sup>I) ROTOP est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

##### Allaitement

On ne sait pas si l'ioflupane (<sup>123</sup>I) est sécrété dans le lait maternel. Avant d'administrer un médicament radiopharmaceutique à une mère allaitante, il convient de se demander s'il est raisonnable de repousser l'investigation jusqu'à ce que la mère ait cessé d'allaiter et si le radiopharmaceutique le plus adapté a été choisi, compte tenu du passage de la radioactivité dans le lait maternel. Si l'administration est jugée nécessaire, l'allaitement doit être interrompu pendant 3 jours et remplacé par un allaitement artificiel. Pendant cette période, le lait maternel doit être extrait à intervalles réguliers et le lait extrait doit être éliminé.

##### Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée. Aucune donnée n'est disponible.

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

Ioflupane (<sup>123</sup>I) ROTOP n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été reconnus pour l'ioflupane (<sup>123</sup>I).

Très fréquent	(≥1/10)
Fréquent	(≥1/100, <1/10)

Peu fréquent	(≥1/1 000, <1/100)
Rare	(≥1/10 000, <1/1 000)
Très rare	(<1/10 000)
Fréquence indéterminée	(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par gravité décroissante.

Classe de système d'organes	Effets indésirables Terme préférentiel	Fréquence
<b>Affections du système immunitaire</b>	Hypersensibilité	Fréquence indéterminée
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Appétit augmenté	Peu fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalée Sensation vertigineuse, fourmillements (paresthésie), dysgueusie	Fréquent Peu fréquent
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Vertige	Peu fréquent
<b>Affections vasculaires</b>	Pression artérielle diminuée	Fréquence indéterminée
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Dyspnée	Fréquence indéterminée
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausée, bouche sèche Vomissement	Peu fréquent Fréquence indéterminée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Erythème, prurit, rash, urticaire, hyperhidrose	Fréquence indéterminée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Douleur au site d'injection (douleur intense ou sensation de brûlure après l'administration dans de petites veines)  Sensation de chaud	Peu fréquent  Fréquence indéterminée

L'exposition aux rayonnements ionisants est associée à l'induction de cancers et à un risque de d'anomalies congénitales. La dose efficace étant de 4,63 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 185 MBq 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

#### 4.9 Surdosage

En cas d'administration d'une dose de rayonnement excessive, la dose délivrée au patient doit être réduite, dans la mesure du possible, en augmentant l'élimination du radionucléide du corps par des mictions et défécations fréquentes. Il faudra prendre soin d'éviter toute contamination par la radioactivité éliminée de cette manière par le patient.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique - Système nerveux central, code ATC : V09AB03.**

Compte tenu des faibles quantités d’ioflupane injectées, aucun effet pharmacologique n’est attendu après l’administration intraveineuse d’ioflupane (<sup>123</sup>I) ROTOP à la posologie recommandée.

#### **Mécanisme d’action**

L’ioflupane est un analogue de la cocaïne. Les études effectuées chez l’animal ont montré que l’ioflupane se lie avec une forte affinité au transporteur de la dopamine présynaptique et que, par conséquent, l’ioflupane radiomarqué (<sup>123</sup>I) peut être utilisé en tant que marqueur de substitution pour examiner l’intégrité des neurones dopaminergiques nigro-striés. L’ioflupane se lie également au transporteur de la sérotonine sur les neurones 5-HT, mais avec une affinité moindre (environ 10 fois plus faible).

Il n’existe aucune donnée concernant les types de tremblements autres que le tremblement essentiel.

#### **Efficacité clinique**

Etudes cliniques chez les patients atteints de démence à corps de Lewy

Lors d’un essai clinique pivot portant sur 288 sujets atteints de démence à corps de Levy (DCL) (144 sujets), de maladie d’Alzheimer (124 sujets), de démence vasculaire (9 sujets) ou autre (11 sujets), les résultats d’une évaluation visuelle indépendante en insu des images obtenues avec ioflupane (<sup>123</sup>I) ont été comparés au diagnostic clinique posé par des médecins expérimentés dans la prise en charge et le diagnostic des démences. Le classement clinique dans l’un de ces groupes de démence reposait sur une évaluation clinique et neuropsychiatrique complète et normalisée. La sensibilité de l’ioflupane (<sup>123</sup>I) pour la distinction entre une DCL probable et une démence d’un autre type était comprise entre 75,0 % et 80,2 % et la spécificité, entre 88,6 % et 91,4 %. La valeur prédictive positive était comprise entre 78,9 % et 84,4 % et la valeur prédictive négative, entre 86,1 % et 88,7 %. Les analyses comparant des patients atteints d’une DCL possible ou probable avec des patients atteints d’une démence d’un autre type ont montré une sensibilité de l’ioflupane (<sup>123</sup>I) comprise entre 75,0 % et 80,2 % et une spécificité comprise entre 81,3 % et 83,9 % lorsque les patients atteints de DCL possible étaient catégorisés en tant que patients atteints d’une démence d’un autre type. La sensibilité était comprise entre 60,6 % et 63,4 % et la spécificité, entre 88,6 % et 91,4 % lorsque les patients atteints de DCL possible étaient catégorisés en tant que patients atteints de DCL.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### **Distribution**

L’ioflupane (<sup>123</sup>I) est rapidement éliminé du sang après injection intraveineuse ; seuls 5 % de l’activité administrée persistent dans le sang total 5 minutes après l’injection.

#### **Fixation dans les organes**

La fixation est rapide dans le cerveau. Elle atteint près de 7 % de l’activité injectée 10 minutes après l’injection et diminue à 3 % au bout de 5 heures. Environ 30 % de l’activité totale au niveau cérébral est attribuée à une fixation par le striatum.

#### **Élimination**

Quarante-huit heures après l’injection, près de 60 % de la radioactivité injectée sont excrétés dans les urines, l’excrétion fécale calculée étant d’environ 14 %.

#### **Insuffisance rénale/hépatique**

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques relatives à l’ioflupane issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administra-

tion unique et répétée et génotoxicité, n’ont pas révélé de risque particulier pour l’homme.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et cancérogénèse de l’ioflupane n’a été effectuée.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Acide acétique (pour l’ajustement du pH)  
Acétate de sodium (pour l’ajustement du pH)  
Ethanol anhydre  
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

Les études ont montré que le produit est compatible avec l’eau pour préparations injectables et le sérum physiologique.

### 6.3 Durée de conservation

2,5 ml flacon: 7 heures à partir de l’heure de référence de l’activité indiquée sur l’étiquette.  
5 ml flacon: 20 heures à partir de l’heure de référence de l’activité indiquée sur l’étiquette.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

La conservation des radiopharmaceutiques doit respecter la réglementation nationale relative aux matières radioactives.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,5 mL ou 5 mL de solution dans un flacon en verre incolore (type I, Ph. Eur.) d’un volume nominal de 10 mL fermé par un bouchon caoutchouc butylé et scellé par une capsule en métal. Boîte de 1.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

#### **Mise en garde d’ordre général**

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des structures cliniques prévues à cet effet. Leurs réception, conservation, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et/ou autorisations appropriées des organismes officiels compétents.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Des précautions appropriées doivent être prises pour maintenir l’asepsie.

Si l’intégrité de ce produit est compromise lors de sa préparation, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d’administration doivent être réalisées de manière à réduire au minimum le risque de contamination du médicament et le risque d’irradiation des opérateurs. Un blindage approprié est obligatoire.

L’administration de produits radiopharmaceutiques expose l’entourage du patient à des risques de rayonnement externe ou de contamination par l’urine, les vomissures, etc. Des précautions doivent donc être prises pour se protéger du rayonnement conformément aux réglementations nationales.

#### **Elimination**

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

## 7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### **ROTOP RADIOPHARMACY GmbH**

BAUTZNER LANDSTRASSE 400  
01328 DRESDEN  
ALLEMAGNE

## 8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 550 792 4 8 : 2,5 mL en flacon (verre).
- 34009 550 850 1 0 : 5 mL en flacon (verre).

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

07 Janvier 2021

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11 Septembre 2021

## 11. DOSIMETRIE

L’iode-123 a une période physique de 13,2 heures. Elle se désintègre en émettant des rayonnements gamma avec une énergie prédominante de 159 keV et des rayons X de 27 keV.

Le modèle biocinétique de l’ioflupane (<sup>123</sup>I) adopté par la CIPR 128 (Commission internationale de protection radiologique, 2015) suppose une captation initiale de l’activité administrée de 31 % pour le foie, 11 % pour les poumons et 4 % pour le cerveau. L’activité restante est supposée être distribuée uniformément dans les autres organes et tissus. Pour tous les organes et tissus, 80 % seraient excrétés avec une période biologique de 58 h et 20 %, avec une période de 1,6 h. On assume en outre que 60 % de l’activité injectée sont excrétés dans les urines et 40 % dans le tractus gastro-intestinal pour tous les organes et tissus. Dans le foie, l’activité est excrétée selon le modèle décrit dans la Publication 53 pour la vésicule biliaire (CIPR, 1987), où 30 % sont éliminés par la vésicule biliaire et le reste passe directement dans l’intestin grêle.

Les doses de rayonnement absorbées estimées pour un patient adulte moyen (70 kg) après injection intraveineuse d’ioflupane (<sup>123</sup>I) sont indiquées ci-dessous. Les valeurs sont calculées en supposant une vidange de la vessie toutes les 4,8 heures et un blocage approprié de la thyroïde (l’iode-123 est un émetteur d’électrons Auger connu).

Une vidange vésicale fréquente doit être encouragée après l’administration pour réduire au minimum l’exposition au rayonnement.

Organe	Dose de rayonnement absorbée µGy/MBq
Glandes surrénales	17,0
Surfaces des os	15,0
Cerveau	16,0
Seins	7,3
Paroi de la vésicule biliaire	44,0
Tractus gastro-intestinal	
Paroi de l’estomac	12,0
Paroi de l’intestin grêle	26,0
Paroi du côlon	59,0
(Paroi de la partie supérieure du gros intestin)	57,0
(Paroi de la partie inférieure du gros intestin)	62,0
Paroi du coeur	32,0
Reins	13,0
Foie	85,0
Poumons	42,0
Muscles	8,9
Œsophage	9,4
Ovaires	18,0
Pancréas	17,0
Moelle osseuse	9,3
Glandes salivaires	41,0
Peau	5,2
Rate	26,0
Testicules	6,3
Thymus	9,4
Thyroïde	6,7
Paroi de la vessie	35,0
Utérus	14,0
Autres organes	10,0
<b>Dose efficace</b>	<b>25,0 µSv/MBq</b>

Réf. : Publication 128 des Annales de la CIPR (Radiation dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, 2015)

La dose efficace (E) résultant de l’injection de 185 MBq d’Ioflupane (<sup>123</sup>I) ROTOP est de 4,63 mSv (pour une personne de 70 kg). Les données ci-dessus sont valides pour un profil pharmacocinétique normal. Lorsque la fonction rénale ou hépatique est altérée, la dose efficace et la dose de rayonnement délivrées aux organes pourraient être augmentées.

Pour une activité administrée de 185 MBq, la dose de rayonnement délivrée à l’organe cible (le cerveau) est de 3 mGy et les doses de rayonnement délivrées aux organes critiques, à savoir le foie et la paroi du côlon, sont de 16 mGy et 11 mGy, respectivement.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Voir rubrique 6.6.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l’usage hospitalier.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu’à des praticiens ayant obtenu l’autorisation spéciale prévue à l’article R 1333-24 du Code de la Santé Publique.