

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yttrium [⁹⁰Y] colloid suspension for local injection.

Kód: YMM-1

(Koloidní suspenze yttria ⁹⁰Y pro lokální aplikaci.)

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ

Yttrii-⁹⁰Y citras 37 - 370 MBq/ml k datu kalibrace

Výrobek neobsahuje antimikrobiální přísady.

Pomocné látky: úplný seznam viz odst. 6.1.

Yttrium-⁹⁰Y je čistý beta-zářič s nejvyšším zastoupení energie beta = 2,28 MeV.

Poločas rozpadu je 64 hodin. Stabilní dceřiný nuklid je zirkonium.

3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze pro intraartikulární injekci.

Injekce koloidního yttria-⁹⁰Y je sterilní koloidní suspenze yttria-⁹⁰Y o pH v rozmezí 5,5 - 7,5, radiochemická čistota je nejméně 95 %.

Velká koloidní frakce (obsahující asi 85 % přítomné radioaktivity) je tvořena částicemi s průměrnou velikostí mezi 3 - 6 µm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Terapeutické ozařování hypertrofie synovia kolenního kloubu (radionuklidová synovektomie, správně radiosynoviortéza), hlavně pro mono- a oligoartikulární artritidu chronického zánětlivého revmatismu, zvláště revmatoidní polyartritidu.

4.2. Dávkování a způsob podání

Injekce je určena pro intraartikulární podání a nesmí být podána intravenózně nebo **do močového měchýře**.

Dávkování

Intraartikulární podání:

Obvykle se podává do jednoho kloubu aktivita 185 - 222 MBq . S úspěchem lze provést několik radiosynoviortéz. V případě recidivy může být opakované podání radioaktivního koloidu do stejného kloubu provedeno po 6 měsících. Doporučená dávka pro opakovanou terapii je 111 - 222 MBq.

Způsob podání

Intraartikulární podání:

Výrobek je připraven k použití a neměl by být před podáním ředěn.

Doporučený postup pro podání:

- odstranění kloubního výpotku
- přísně intraartikulární injekce koloidní suspenze yttria-⁹⁰Y
- stejnou cestou aplikace injekce derivátu kortizonu (acetát prednizolonu 25 mg nebo acetát hydrokortizonu 50 mg)
- před vyjmutím jehly se propláchne jehla 0,9% roztokem chloridu sodného nebo roztokem kortikosteroidu, aby se zabránilo refluxu a vzniku kožní radiační nekrózy

Po podání musí následovat na 2 - 3 dny znehybnění kloubu, aby se zabránilo úniku radiofarmaka mimo kloub.

4.3. Kontraindikace

- v těhotenství a době kojení
- u septické artritidy
- jsou-li přítomny lokalizované infekce nebo kožní okolnosti přítomné v místě injekčního podání
- u ruptury podkolenních / zákolenních cyst
- při přecitlivělosti na aktivní látku nebo jakoukoli pomocnou látku

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Radiofarmaka mohou být používána pouze kvalifikovaným personálem s příslušnou vládní autorizací pro používání a manipulaci s radionuklidy.

Toto radiofarmakum může být přijato, použito a podáno pouze autorizovanými osobami v určených zdravotnických zařízeních. Jeho příjem, skladování, používání, přeprava a zneškodňování jsou

předmětem omezení a/nebo příslušných licencí vydaných místními kompetentními úředními organizacemi.

Jestliže se vyskytuje nebezpečí ruptury podkolenní / zákolenní cysty, příslušné diagnostické metody (např. sonografie) mohou být použity pouze za vyloučení této možnosti.

Vyskytují-li se nestabilní kolenní klouby, jasné destrukce kostní tkáně nebo ztuhlé klouby, je aplikace možná pouze ve výjimečných případech a pak s nejvyšší péčí.

Podání koloidu yttria-⁹⁰Y dětem a mladistvým v období růstu je povoleno pouze v zaručeně uvážených a výjimečných případech. Tento přípravek by neměl být podáván pacientům schopným reprodukce. V případě, že se pacient ještě v reprodukčním věku nachází, k podání by mělo dojít pouze ve výjimečně odůvodněných případech po pečlivém uvážení poměru prospěch / risk a po zvážení alternativního použití neradioaktivního léku.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Yttrium-⁹⁰Y se může uvolnit z koloidu citrananu yttritého po lokální interakci s rentgenovými kontrastními látkami, které obsahují EDTA nebo jiné komplexotvorné látky.

V případě kontrastního prostředku obsahujícího EDTA nebo jiné komplexotvorné látky, riziko relevantní interakce s yttriem-⁹⁰Y je determinováno především stupněm eliminace kontrastní látky. Iontové vysokoosmolární a neiontové nízkoosmolární monomerové kontrastní látky jsou obojí eliminovány ze zdravého kloubu s poločasem 30 - 60 minut.

Tento čas může být ještě kratší v případě revmatických kloubů. Nicméně k zajištění dostatečné bezpečnostní rezervy se doporučuje doba 8 hodin mezi podáním rentgenové kontrastní látky a citrananu yttritého-⁹⁰Y, nutná k vyloučení rizika interakce.

V případě podání dimerových kontrastních látek obsahujících EDTA nebo jiné komplexotvorné látky by měla být zajištěna bezpečnostní rezerva v době 3 dnů.

4.6. Těhotenství a kojení

Podání yttria-⁹⁰Y je kontraindikováno v těhotenství, protože může dojít k úniku radioaktivity z kloubu. Je-li nezbytné podat radioaktivní lék ženě, která může být těhotná, vždy je nutné se o tom přesvědčit. Každá žena, které vynechala perioda, má být považována za těhotnou, dokud se neprokáže opak. Měly by se zvažovat alternativní terapie bez ionizujícího záření. Je-li nezbytné provedení izotopové radiační synovektomie u žen v reprodukčním věku, doporučuje se používání kontraceptiv před léčbou a pokračovat v podávání i několik měsíců po léčbě. Před podáním radioaktivního léku matce, která kojí, je třeba zvážit, zda terapii neodložit do doby, až matka kojit přestane.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vliv na řízení motorových vozidel a obsluhu strojů nebyl doposud popsán.

4.8. Nežádoucí účinky

Pro každého pacienta musí být vždy vystavení ionizujícímu záření odůvodněné v souvislosti s přínosem vyšetření. Podaná aktivita musí být co nejmenší, aniž je ovlivněn očekávaný terapeutický výsledek. Vystavení ionizujícímu záření je spojeno se vznikem rakoviny a rizikem vývoje dědičných vad. Vzhledem k radiační dávce po terapeutickém podání může dojít ke zvýšenému výskytu rakoviny a mutací. Ve všech případech je nezbytné zajistit, aby riziko z ozáření bylo nižší než samotná choroba.

Ve 2 % případů je možné pozorovat po radiosynoviortéze během 24 hodin přechodnou horečku. V některých případech byly pozorovány alergické reakce. V některých případech může být injekční aplikace radioaktivního koloidu bolestivá. Po dobu několika hodin nebo dnů může být po radiosynoviortéze pozorován zánět v kloubu. K léčbě je možno použít analgetika a nesteroidní antiflogistika. Kožní nekróza nebo načernalá dermální nebo epidermální pigmentace je neobvyklou reakcí po radiační synovektomii. Tato nežádoucí reakce může vzniknout po refluxu přípravku jehlou nebo tehdy, je-li injekce příliš blízko kloubní léze vlivem synoviální biopsie nebo artroskopie. Sekundární infekce kloubu po radiosynoviortéze je výjimečná. Výskyt osteonekrózy byl hlášen u pacienta s osteomalácií. Frekvence chromozomálních aberací slouží jako kvantitativní indikátor pro poškození buňky a za jistých podmínek koreluje s aplikovanou dávkou. Speciální zkoumání chromozomálních aberací periferních lymfocytů neodhalily žádný signifikantní nárůst počtu dicentrických chromozomů (aberrace chromozomů vázaných na radiaci). Za sledované období 20 let léčby více než 20 000 kloubů byl pozorován výskyt jednoho případu chronické myeloidní leukémie a jediný případ maligního lymfomu třísla. Příčinný vztah těchto patologií k radiosynoviortéze nebyl zjištěn.

4.9. Předávkování

Protože použití citrananu yttritého-⁹⁰Y je omezeno pouze na patřičně proškolenou skupinu profesionálních zdravotníků, pravděpodobnost způsobení předávkování je velmi malá. Nicméně, jestliže k předávkování dojde, měla by být použita stejná léčba, jaká se používá při radiační synovitiidě. Vzhledem k nízkému stupni eliminace radionuklidu z těla, nemůže být specifikovaná dávka

zredukována. Kloub je imobilní a je-li nutné, ochlazován. Jestliže se vyskytnou výpotky, měly by být punktovány pouze s přihlédnutím ke klinickým symptomům. Intraartikulární injekce kortikoidu je doporučena pouze v případě, že symptomy jsou jinak těžce léčitelné. Extraartikulární akumulace beta-zářiče může vést k nekróze, která musí být léčena bezprostředně podáním kortikoidů do okolí postiženého místa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: radiofarmaceutický přípravek pro terapeutické použití: protizánětlivé přípravky: ATC kód: V10AA01

Yttrium-⁹⁰Y je radioaktivní prvek s fyzikálním poločasem 64 hodin, který vysílá záření β^- s maximem energie 2,28 MeV se středním dosahem 3,6 mm v měkkých tkáních (maximum 11 mm) a se středním dosahem v chrupavce 2,8 mm (maximum 8,5 mm). Po intraartikulární injekci jsou radioaktivní částice koloidní suspenze fagocytovány buňkami na povrchu synovia. Od prvního dne je možné pozorovat nekrózu povrchové synoviální vrstvy způsobenou radiací. Po období několika měsíců je zřejmá fibróza synovia se snižováním zánětlivých infiltrátů, velikosti a počtu synoviálních řas a tloušťky nově vytvořené vrstvy. Nicméně, oblasti synovitidy mohou přetrvávat, což vede k přestavbě nové synoviální membrány s/bez přetrvávající synovitidy. Tento histologický vývoj probíhá současně s postupným rozlišením klinických známek kloubního zánětu. Mechanismus působení radioaktivního koloidu na maligní výpotek není dostatečně znám. Účinek těchto látek může být způsoben jejich letálním působením na volně se pohybující maligní buňky. Je rovněž možné, že jejich příznivý účinek je způsoben ozářením maligních serózních povrchů zrn a specifickým radiačním účinkem na mezoteliální povrchy.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Na provedení radiosynoviortézy je přípravek podáván jednorázovou intraartikulární dávkou. Distribuce a rozložení radioaktivity byly studovány na králících. Po injekci 0,59 MBq yttria-⁸⁸Y (izotop vybraný pro lepší detekci, jež zvyšuje přesnost měření) studie ukazují, že 87-100 % podaného yttria je v kloubu ještě po 7 dnech. Jiné studie ukazují, že 24 hodin po intraartikulární injekci 3,7 - 37 MBq yttria-⁹⁰Y je 0,2 % aktivity v krvi, 0,4 % v moči a 0,13 % ve stolici. Autoradiografie ukazuje stejnoměrnou distribuci v synoviální membráně. U experimentálně vyvolaných artritid se po intraartikulární injekci 0,37 MBq yttria-⁹⁰Y za 40 minut nachází v synoviální tekutině 25 % podané aktivity. Možný únik z kloubu do spádových lymfatických uzlin, a tím možnost vystavení lymfocytů a jater radiaci, může být závislý na pohybu kloubu. Proto je doporučena imobilizace léčeného kloubu po dobu fyzikálního poločasu yttria-⁹⁰Y (přibližně 3 dny). Yttrium-⁹⁰Y se rozpadá na formu stabilního zirkonia-⁹⁰Zr, pro kterou nebyl hlášen ani terapeutický ani toxický účinek na kloub.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci
Hydroxid sodný
Kyselina dusičná
Citronan sodný

6.2. Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3. Doba použitelnosti

15 dnů od data výroby.

Doba použitelnosti je uvedena na vnějším obalu a na každé lahvičce.

Výrobek by měl být použit během 24 hodin od prvního odebrání z lahvičky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu.

Po prvním otevření lahvičky uchovávejte v chladničce (2 - 8 °C).

Vzhledem k obsahu radionuklidu je nutné přípravek uchovávat v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

6.5. Druh obalu a velikost balení

15ml bezbarvá skleněná lahvička Pharm.Eur. typ I, uzavřená chlorobutylovou zátkou a hliníkovou objímkou.

111; 185; 370; 555; 740; 1480 MBq/lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Podání radiofarmak představuje riziko pro ostatní osoby jak z hlediska radiace, tak i kontaminace stopami moči, zvratků ap. V souladu s národními pravidly musí být dodržovány bezpečnostní předpisy radiační ochrany. Veškerý materiál spojený s podáním radiofarmak, včetně nepoužitého výrobku a obalu, by měl být po použití dekontaminován nebo by s ním mělo být zacházeno jako s radioaktivním za podmínek daných místními předpisy.

6.7. Návod k přípravě radiofarmaka

Produkt je připraven k použití.

Musí být dodrženy obvyklá opatření týkající se sterility a radiační ochrany.

Lahvička by neměla být nikdy otevřena a musí být uchovávána při použití v olověném stínění. Přípravek se z lahvičky vytahuje přes zátku, po její dezinfekci, asepticky za použití jednorázové stříkačky s jehlou. Jakékoli množství nepoužitého produktu nebo odpadový materiál musí být zpracovány v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CIS bio international

B.P.32 - 91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

88/008/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20.1.1993 / 6.2. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

6.2. 2008

11. DOZIMETRICKÉ ÚDAJE

Radiační zátěž může být odhadnuta za pomoci níže uvedené tabulky. Odhadnuté hodnoty byly stanoveny v lidských subjektech, nebo jsou založeny na modelovém výpočtu (simulace MIRD/ICRP 60, Monte Carlo).

Tabulka 1 - radiační dávka absorbovaná orgány (mGy/MBq aplikováno) a efektivní dávka (mSv/MBq aplikováno)

Vystavení radiaci (mGy/MBq) po intraartikulární injekci do kolenního kloubu	
Synovium	700
Spádové lymfatické uzliny: při nízkém stupni úniku	3,1
při vysokém stupni úniku	8,2
Gonády	0,0022
Játra	0,328
Slezina	0,489
Ledviny	0,000634

Kostní povrch (celého těla)	0,0336
Celé tělo	0,0121
Efektivní dávka	0,0380 mSv/MBq

Efektivní dávka vypočtené z efektivní aktivity 222 MBq je přibližně 8,44 mSv (0,0380 mSv/MBq) pro člověka s tělesnou hmotností 70 kg.

12. DISTRIBUTOR

SOLUPHARM s.r.o.

Azurová 2153/20, 621 00 Brno

Telefon: +420 543 217 639

+420 543 217 640

Telefax: +420 543 217 641

E-mail: [solupharm@solupharm.cz](mailto:solpharm@solupharm.cz)

Web: www.solupharm.cz