RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CITRATE D'ERBIUM (^{169}Er) CIS BIO INTERNATIONAL 111 MBq/mL, suspension pour injection locale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Citrate d'erbium (^{169}Er) : 111 MBq/mL, à la date de calibration

L'erbium-169 se désintègre par émission bêta moins (énergies maximales : 343,6 keV, probabilité d'émission 42 %, et 352,0 keV, probabilité d'émission 58 %) et gamma (énergie : 8,4 keV, probabilité d'émission 0,2 %). Sa période est de 9,40 jours. La radioactivité due aux impuretés émettrices gamma majeures représente au maximum 0,38 % de la radioactivité totale à la date de calibration.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour injection locale.

Suspension colloïdale d'aspect blanc laiteux, de pH compris entre 5,5 et 7,5, dans laquelle la dimension particulaire médiane est comprise entre 3 µm et 6 µm (technique de diffraction laser).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le citrate d'erbium (^{169}Er) CIS bio international est indiqué chez l'adulte dans le traitement de mono ou oligo-arthrites rhumatoïdes des petites articulations des mains et des pieds après échec du traitement par corticoïdes intra-articulaires ou lorsque celui-ci est contre-indiqué.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

L'activité à administrer dépend de la taille et du type d'articulation à traiter, de l'épaisseur de la synoviale et du volume de l'épanchement. Les activités suivantes sont recommandées :

- 10 à 20 MBq pour les articulations interphalangiennes proximales ou distales,
- 20 à 40 MBq pour les articulations métacarpophalangiennes ou métatarsophalangiennes,
- 20 à 80 MBq pour les articulations trapézométacarpiennes.

Plusieurs synoviorthèses peuvent être réalisées simultanément ou successivement.

Un délai de 6 mois doit être respecté avant toute nouvelle injection dans une même articulation. Deux administrations soldées par un échec ne doivent pas être suivies par une synoviorthèse supplémentaire.

Mode d’administration

Pour usage multidose.

L'injection doit être réalisée par voie strictement intra-articulaire sous contrôle arthrographique.

La procédure recommandée est la suivante :

- Anesthésie locale de l'articulation par exemple avec la xylocaïne à 1 % ou 2 %,
- Evacuation de tout épanchement articulaire,
- Injection intra-articulaire de la suspension colloïdale d'erbium-169,
- Injection par la même voie d'un corticoïde (par exemple, acétate d'hydrocortisone ou acétate de prednisolone),
- Avant le retrait de l’aiguille, rinçage de celle-ci avec, soit du sérum physiologique, soit une solution de corticoïde pour éviter un reflux et une radionécrose cutanée.

Cette administration doit être suivie d'une immobilisation de l'articulation traitée par attelles (membres supérieurs), ou de l’alitement du patient (membres inférieurs) pendant au moins 48 h (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.
- Grossesse.
- Allaitement.
- Enfants et jeunes patients de moins de 20 ans.
- Arthrite infectieuse.
- Infections cutanées localisées ou affections de la peau présentes dans la zone d’injection.
- Kyste synovial récemment rompu communiquant avec la cavité articulaire.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Justification du bénéfice/risque individuel

Pour chaque patient, l’exposition aux rayonnements ionisants doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L’activité administrée doit, dans tous les cas, correspondre à la plus faible dose de radiations compatible avec le résultat thérapeutique escompté.

Patients en âge d’avoir des enfants

Chez la femme en âge d’avoir des enfants, une contraception efficace doit être poursuivie pendant plusieurs mois après le traitement (voir rubrique 4.6)

Après le traitement

Cette administration doit être suivie d'une immobilisation de l'articulation traitée afin de limiter la diffusion extra-articulaire du produit radiopharmaceutique (voir rubrique 4.2).

Mises en garde spécifiques

Des précautions d'asepsie très rigoureuses doivent être observées lors de l'injection. Les risques de complication infectieuse après radiosynoviorthèse sont les mêmes que ceux de toute administration intra-articulaire.

Pour les précautions liées aux dangers pour l’environnement, voir rubrique 6.6.

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

Le citrate d'erbium (^{169}Er) peut être libéré de sa forme colloïdale après interaction locale avec des produits de contraste utilisé en radiologie, contenant de l'EDTA ou un autre agent chélateur.

Dans le cas de produits de contraste contenant de l'EDTA ou d'autres agents chélateurs, le risque d'interaction avec le citrate d'erbium (^{169}Er) dépend de la vitesse d'élimination du produit de contraste. Les produits de contraste monomères ioniques d'osmolarité élevée et non ioniques à faible osmolarité sont éliminés d'une articulation saine avec une demi-vie comprise entre 30 et 60 minutes. Celle-ci peut être réduite dans le cas de rhumatisme articulaire. Le respect d'une marge de sécurité de huit heures est néanmoins recommandé entre l'administration du produit de contraste radiologique et celle de la suspension de citrate d'erbium (^{169}Er), afin d'éliminer ce risque d'interaction.

Compte tenu de la vitesse d'élimination lente des produits de contraste dimères non ioniques contenant de l'EDTA ou autres agents chélateurs, une marge de sécurité de trois jours doit être observée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Quand l'administration d'un radiopharmaceutique est prévue chez une femme en âge d'avoir des enfants, il est important de déterminer si elle est ou non enceinte. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute quant à une éventuelle grossesse (en cas d'aménorrhée, de cycles très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Contraception

Si la synoviorthèse s'avère indispensable pour une femme en âge d'avoir des enfants, une contraception efficace doit être mise en place avant l'administration du radiopharmaceutique et poursuivie pendant plusieurs mois après le traitement.

Grossesse

L'utilisation d'erbium-169 est absolument contre indiquée pendant la grossesse, en raison du risque potentiel de migration du radiopharmaceutique hors de l'articulation et de l'exposition du fœtus aux radiations, (voir section 4.3).

Allaitement

L'utilisation d'erbium-169 est contre indiquée chez une femme allaitant (voir rubrique 4.3).

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

La conduite de véhicules ou l'utilisation de machines n'est pas recommandée du fait de l'immobilisation de l'articulation après administration du produit.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences reportées dans la présente rubrique sont explicitées ci-dessous :

Très fréquent	(≥1/10)
Fréquent	(≥1/100 à <1/10)
Peu fréquent	(≥1/1.000 à <1/100)
Rare	(≥1/10.000 à <1/1.000)
Très rare	(<1/10.000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, selon la classification MedDRA SOCs.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	**Effets indésirables**	**Fréquence**
Infections et infestations	Arthrite infectieuse	fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	fréquent
	Douleur	très fréquent
	Inflammation	très fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Poussée d'arthrite	très fréquent
	Amplitude articulaire diminuée	fréquent
	Tuméfaction articulaire	fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Nécrose cutanée	fréquence indéterminée
	Dermite bulleuse	très rare
	Trouble pigmentaire	fréquent
	Erythème	très rare
	Rash	fréquence indéterminée
	Prurit	fréquence indéterminée

Description des effets indésirables :

- Recrudescence des phénomènes inflammatoires pendant la première semaine dans 40% des cas environ.
- Réduction fréquente de la capacité fonctionnelle pendant un mois.

Autres troubles
L'exposition aux radiations ionisantes peut induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Dans un cadre thérapeutique, l'exposition aux radiations ionisantes peut augmenter l'incidence des cancers et mutations. Dans tous les cas, il est nécessaire de s'assurer que les risques encourus par l'exposition aux radiations ionisantes, sont moindres que la maladie en elle-même. La dose efficace (E) résultant de l'administration dans une articulation de l'activité maximale recommandée de 80 MBq de citrate d'erbium (^{169}Er) est de 6,6 mSv.

La fréquence des aberrations chromosomiques est un indicateur quantitatif du dommage cellulaire corrélé dans certaines conditions à l'activité administrée. Des recherches spécifiques d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes circulants n'ont cependant pas révélé d'augmentation significative du nombre de chromosomes dicentriques (aberrations chromosomiques liées à l'irradiation) après radiosynoviorthèse par le citrate d'erbium (^{169}Er).

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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Comme l'utilisation du citrate d'erbium (^{169}Er) CIS bio international est restreinte aux professionnels de santé, dûment formés, la probabilité d'un surdosage est très faible. Dans l'éventualité d'un surdosage, le même traitement qu'en cas de synovite radiogénique serait appliqué. Vu le taux très faible d'élimination physiologique du radionucléide par le corps, la dose délivrée ne peut être réduite. L'articulation est immobilisée et refroidie si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage thérapeutique, anti-inflammatoires, code ATC : V10AX04.

Mécanisme d'action

L'activité thérapeutique est basée sur les effets du rayonnement bêta sur la membrane synoviale. Le parcours maximal du rayonnement bêta libéré dans les tissus mous est d'environ 1,0 mm.

Après injection intra-articulaire, les colloïdes radioactifs sont phagocytés par les cellules synoviales superficielles. Sous l'effet de l'irradiation, une nécrose de la couche synoviale superficielle est observée, suivie par une phagocytose du tissu nécrotique et une poussée inflammatoire délimitée.

Effets pharmacodynamiques

Après une période de plusieurs mois, la fibrose et la sclérose de la synoviale deviennent apparentes avec diminution, dans les tissus inflammatoires infiltrés, de la taille et du nombre des franges synoviales, ainsi que de l'épaisseur des couches voisines.

Néanmoins, des zones d'inflammation peuvent persister, conduisant à la reconstitution d'une néo-synoviale, avec ou sans persistance d'une synovite atténuée.

Cette évolution histologique se développe parallèlement à l'atténuation graduelle des signes cliniques d'inflammation articulaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le produit est administré en une injection intra-articulaire unique pour une synovectomie isotopique. Le citrate d'erbium (^{169}Er) colloïdal est distribué de façon homogène dans l'articulation et est phagocyté par les cellules synoviales, conduisant à une irradiation thérapeutique de la synovie.

Absorption

Le citrate d'erbium (^{169}Er) est utilisé sous forme de suspension colloïdale. Cette forme colloïdale favorise la phagocytose et réduit le risque de migration dans les ganglions lymphatiques régionaux. La dimension médiane des particules de citrate d'erbium (^{169}Er) est comprise entre 3 µm et 6 µm. Le risque de migration extra-articulaire dans les ganglions lymphatiques régionaux, et donc la possibilité d'une irradiation des lymphocytes et du foie, dépend en grande partie de la mobilisation de l'articulation d'où la recommandation d'immobiliser l'articulation traitée pendant 48 heures.

Élimination

Des études expérimentales ont été menées sur des animaux pour étudier la distribution et la migration extra-articulaire du citrate d'erbium (^{169}Er). Après injection d'environ 5 MBq de citrate d'erbium (^{169}Er) dans le genou d'un lapin, 87% de la radioactivité injectée était encore présente dans l'articulation 13 jours plus tard. Le temps de résidence calculé de la radioactivité appliquée au genou du lapin s'élève à 268 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

La DL_{50} du citrate d'erbium par voie intrapéritonéale est de 63 mg/kg chez le cobaye et de 122 mg/kg chez la souris.

La masse de citrate d'erbium correspondant à une injection thérapeutique du produit est au maximum de 13 mg (soit 6 mg d'erbium).

Ce produit n'étant pas destiné à être administré de façon continue ou régulière, aucune étude de mutagenèse ou de carcinogenèse n'a été conduite.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide nitrique (ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 4.2.

6.3. Durée de conservation

18 jours après la date de fabrication.

Après le premier prélèvement, conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et utiliser dans les 8 heures.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C dans son conditionnement d'origine.
Pour les conditions de conservation du médicament après premier prélèvement, voir rubrique 6.3.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de 15 ml, incolore, de type I, fermé par un bouchon en chlorobutyle revêtu d'ETFE et une capsule sertie en aluminium munie d'un capuchon en polypropylène. Le flacon est contenu dans une protection blindée.

Présentation : 1 flacon multidose contenant de 0,1 à 10 mL (11 à 1110 MBq à la date de calibration).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans les services compétents. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Si l'intégrité du flacon est compromise lors de la préparation du produit, celui-ci ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être menées d'une façon minimisant le risque de contamination du produit et d'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

Le flacon doit être conservé à l'intérieur de sa protection de plomb. Le produit est prêt à l'emploi et ne doit pas être dilué.

Avant utilisation, le conditionnement, le pH et l'activité doivent être vérifiés.

Le flacon ne doit jamais être ouvert. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles à usage unique.

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

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

CIS BIO INTERNATIONAL
RN 306 - SACLAY
BP 32
91192 Gif-sur-Yvette Cedex

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- CIP : 561 219 1 ou 34009 561 219 1 5 : 0,1 à 10 mL en flacon (verre).

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

Date de première autorisation : 25 novembre 1998

Date de dernier renouvellement : 25 novembre 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

23 octobre 2025

11. DOSIMETRIE

Les doses absorbées estimées au niveau de l'articulation sont reportées dans le tableau suivant :

Articulations	**Activité injectée (MBq)**	**Dose absorbée (Gy) au niveau de l'articulation ***			
		à 0,1 mm de profondeur de synoviale	**à 0,2 mm de profondeur de synoviale**	**à 0,3 mm de profondeur de synoviale**	**à 0,4 mm de profondeur de synoviale**
Interphalangiennes proximales et distales	10 à 20	910 à 1820	330 à 660	130 à 260	50 à 100
Métacarpophalangiennes ou métatarsophalangiennes	20 à 40	1820 à 3640	660 à 1320	260 à 520	100 à 200
Trapézométacarpiennes	20 à 80	1820 à 7280	660 à 2640	260 à 1040	100 à 400

* : Valeurs maximales en l'absence de fuite extra-articulaire

L'exposition des ganglions lymphatiques régionaux aux rayonnements varie en fonction de la quantité de radioactivité qui migre vers les ganglions et du nombre de ganglions qui fixent cette radioactivité. Après une administration intra-articulaire de 80 MBq de citrate d'erbium et en prenant l'hypothèse d'une fixation de 3% de la radioactivité au niveau des ganglions lymphatiques régionaux, l'exposition aux rayonnements des ganglions varie de 11,5 Gy (quatre ganglions lymphatiques fixants) à 45,6 Gy (un seul ganglion lymphatique fixant).

L’exposition aux rayonnements peut être estimée à l’aide de la table de dosimétrie ci-dessous. Les valeurs estimées d’exposition aux rayonnements ont été basées sur le calcul modélisé (OLINDA / CIRP 53 et 60).

Tableau 1 : Doses de rayonnement absorbées par les organes (mGy/MBq injecté / % de migration extra-articulaire) et dose efficace après injection de 80 MBq et une migration extra-articulaire supposée de 10% (mSv)

Organes	**mGy/MBq/% de fuite**	**Injection de 80 MBq avec 10% de fuite (mGy)**
Rate	0,105	84
Foie	0,0702	56,2
Moelle osseuse	0,0156	12,5
Cellules ostéogéniques	0,00717	5,7
Reins	0,000131	0,1
Utérus	0,000131	0,1
Testicules	0,000131	0,1
Ovaires	0,000131	0,1
Autres organes	0,000131	0,1
Corps entier	0,00261	2,1
	mSv/MBq/% de fuite	**mSv**
Dose Efficace	0,00820	6,6

Les ganglions et les articulations ne participent pas au calcul de la dose efficace.

La dose efficace résultant de l'administration intra-articulaire d’une activité de 80 MBq et d’une migration extra-articulaire de 10% est de 6,6 mSv.

Pour une activité injectée de 80 MBq, les doses de radiations délivrées aux organes critiques sont : ganglion lymphatique isolé avec taux de fixation de 3% : 45,6 Gy, masse ganglionnaire contenant 4 ganglions et taux de fixation de 3% : 11,5 Gy ; foie: 56 mGy ; rate: 84 mGy.

Si l’articulation traitée n’était pas immobilisée, cela entraînerait une irradiation plus importante des ganglions lymphatiques régionaux et donc des lymphocytes.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

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.