

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Citrate d'yttrium (⁹⁰Y) CIS bio international, suspension pour injection

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le Citrate d'yttrium (⁹⁰Y) CIS bio international est une suspension stérile colloïdale d'yttrium.

Citrate d'yttrium (⁹⁰Y): 37 à 370 MBq/mL, à la date et heure de calibration

L'yttrium-90 est un émetteur β^- pur (énergie maximale : 2,28 MeV).

Sa période est de 64 heures. Le produit de filiation de l'yttrium-90 est le zirconium-90, isotope stable.

Excipient à effet notoire : Sodium

Le Citrate d'yttrium (⁹⁰Y) CIS bio international contient 7,4 mg/mL de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour injection intra-articulaire.

La suspension injectable de Citrate d'yttrium (⁹⁰Y) CIS bio international est une suspension colloïdale, stérile, d'apparence blanc laiteux, de pH compris entre 5,5 et 7,5, dont la fraction non filtrable de la radioactivité totale est au moins égale à 85% à la date de libération et au moins égale à 80% à la date de péremption, et dans laquelle la médiane de la distribution de la taille des particules est comprise entre 3 et 6 μm (Technique de diffraction laser).

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

Radiothérapie interne de l'hypertrophie de la synoviale du genou (synoviorthèse), principalement dans le cas des mono- ou des oligo-arthrites chronique et, en particulier, de la polyarthrite rhumatoïde.

Le Citrate d'yttrium (⁹⁰Y) CIS bio international est indiqué chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les activités injectées sont habituellement de 185 à 222 MBq par articulation. Plusieurs synoviorthèses peuvent être effectuées simultanément ou successivement. En cas de rechute, une nouvelle injection de colloïde radioactif dans l'articulation peut être envisagée après un délai de 6 mois. La gamme d'activité recommandée lors de la répétition de ce traitement est de 111 à 222 MBq. Si deux injections administrées à 6 mois d'intervalle ne procurent pas le résultat escompté, il ne faut pas envisager ultérieurement de synoviorthèse radio-isotopique. L'activité annuelle ne doit pas dépasser 444 MBq.

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité du Citrate d'yttrium (⁹⁰Y) CIS bio international n'ont pas été établies chez les enfants.

Aucune donnée disponible.

Mode d'administration

Administration intra-articulaire

Le citrate d'yttrium radioactif doit être injecté uniquement par voie intra-articulaire.

Le produit est prêt à l'emploi et ne doit pas être dilué avant son administration.

Multidose

Il est conseillé de procéder à l'injection de la façon suivante :

- Evacuation de tout épanchement articulaire.
- Injection intra-articulaire de la suspension colloïdale d'yttrium-90.
- Injection par la même voie d'un corticoïde (par exemple, 25 mg d'acétate de prednisolone ou 50 mg d'acétate d'hydrocortisone).
- 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.

4.3. Contre-indications

- Grossesse
- allaitement
- en cas d'arthrite infectieuse
- en cas de rupture de kyste poplité
- s'il y a des infections localisées ou affections de la peau présentes dans la zone d'injection
- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Possibilités d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit médicamenteux doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, tels qu'une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Bénéfice individuel/justification du risque

Chez tous les patients, l'exposition aux radiations doit être justifiée par le bénéfice thérapeutique attendu, obtenu grâce à la dose de rayonnements la plus faible possible.

Population pédiatrique

L'administration de ce produit doit être autant que possible évitée chez l'enfant en cours de maturation squelettique.

Pour la population pédiatrique, voir la rubrique 4.2

Après le traitement

La procédure d'injection doit être suivie d'une immobilisation du genou par alitement du patient pendant 2 ou 3 jours afin de réduire la migration extra-articulaire du radiopharmaceutique.

Mises en garde spécifiques

Patients en âge de procréer

En cas d'utilisation avant la fin de la phase de reproduction, une évaluation soigneuse du rapport bénéfice risque doit être réalisée

Dans le cas d'un kyste poplité susceptible de se rompre, des examens diagnostiques adaptés (échographie par exemple) devraient être réalisés pour écarter cette possibilité.

Dans le cas de patients dont le genou présente une instabilité articulaire, une destruction grave ou une séquestration, ou une perte conséquente du cartilage dans l'articulation, l'administration d'yttrium (⁹⁰Y) ne peut se justifier que dans des circonstances exceptionnelles, et avec le plus grand soin.

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

Pour les précautions relatives aux dangers pour l'environnement, voir la rubrique 6.6.

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

L'Yttrium (⁹⁰Y) peut être libéré du colloïde de Citrate d'Yttrium après interaction locale avec des produits de contraste pour rayons X contenant de l'EDTA ou autres agents de chélation.

Dans le cas de produits de contraste contenant de l'EDTA ou autres agents de chélation, le risque d'une interaction à prendre en compte avec l'yttrium (⁹⁰Y) est déterminé avant tout par la vitesse d'élimination du produit de contraste.

Les produits de contraste monomériques ioniques de haute osmolalité et les produits de contraste monomériques non ioniques de faible osmolalité sont éliminés d'une articulation saine avec une période de demi-vie comprise entre 30 et 60 minutes.

Ce temps d'élimination peut être encore plus court dans le cas d'articulations rhumatismales. Le respect d'une plus grande marge de sécurité de 8 heures est néanmoins recommandé entre l'injection d'un produit de contraste pour rayons X et l'injection du Citrate d'yttrium (⁹⁰Y) CIS bio international, de façon à éliminer tout risque d'interaction.

Compte tenu de la vitesse d'élimination plus lente des produits de contraste dimériques non ioniques contenant de l'EDTA ou autres agents de chélation, une marge de sécurité de 3 jours doit être observée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Avant d'administrer un médicament radiopharmaceutique à une femme en âge de procréer, il est nécessaire de vérifier qu'elle n'est pas enceinte. Tout retard de règles doit laisser supposer l'éventualité d'une grossesse jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute sur son éventuelle grossesse, (retard de règles ou cycles très irréguliers), l'utilisation de thérapeutiques de remplacement ne mettant pas en jeu des radioéléments (si elles existent) doit être proposée à la patiente.

La contraception chez les femmes

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

Grossesse

L'utilisation du Citrate d'yttrium (⁹⁰Y) est contre indiquée pendant la grossesse en raison du risque potentiel de migration du radiopharmaceutique hors de l'articulation, (voir section 4.3).

Allaitement maternel

L'utilisation du Citrate d'yttrium (⁹⁰Y) est contre-indiquée durant l'allaitement maternel (voir section 4.3).

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme souhaitant poursuivre l'allaitement maternel, il convient d'estimer si ce traitement peut être différé jusqu'à la fin de l'allaitement.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

L'exposition aux radiations ionisantes peut théoriquement induire des cancers et/ou des anomalies héréditaires.

La dose de radiations résultant de l'irradiation thérapeutique peut augmenter l'incidence de cancers ou de mutations. Dans tous les cas, il convient de s'assurer que les risques liés à l'irradiation sont inférieurs à ceux qu'entraîne la maladie.

La dose efficace est 8,44 mSv après administration d'une activité maximale de 222 MBq.

Effets secondaires

Le tableau suivant présente la manière dont les fréquences sont consignées dans la présente section :

Convention de fréquence MedDRA :

Très fréquent : $\geq 1/10$
Fréquent : $\geq 1/100, <1/10$;
Peu fréquent : $\geq 1/1\,000, <1/100$
Rare : $\geq 1/10\,000, <1/1\,000$
Très rare : $<1/10\,000$
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le tableau suivant résume leur fréquence, selon la classification MedDRA SOCs

Tableau résumé des effets secondaires

Liste des effets secondaires classés selon le système de classification MedDRA (SOC : System Organ Class) avec leur fréquence

Classes de Système d'Organes (SOCS) MedDRA	Réactions indésirables (termes préférés)	Fréquence
Infections et infestations	Arthrite infectieuse	Très rare
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Leucémie myéloïde	Très rare
	Lymphome	Très rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Nécrose de la peau	Peu fréquent
	Affections de la pigmentation	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Ostéonécrose	Fréquence indéterminée
Affections congénitales, familiales et génétiques	Anomalie cytogénétique	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Fréquent
	Douleur	Peu fréquent
	Inflammation	Peu fréquent

Dans ce tableau, les effets indésirables sont classés selon le dictionnaire médical des Affaires Réglementaires (MedDRA pour Medical Dictionary for Regulatory Activities)

Description des effets secondaires

Dans environ 2 % des cas, une hyperthermie transitoire (Pyréxie) peut être observée dans les 24 heures suivant la synoviorthèse.

Quelques cas de réactions allergiques (Hypersensibilité) ont été rapportés.

L'injection de colloïdes radioactifs peut, dans certains cas, être douloureuse (Douleur).

Des poussées inflammatoires (Inflammation) peuvent survenir au niveau de l'articulation, quelques heures à quelques jours après la synoviorthèse. Elles peuvent être traitées par antalgiques ou des anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Une nécrose cutanée (Nécrose de la peau) ou une pigmentation dermo-épidermique noirâtre (Affection de la pigmentation) sont inhabituelles après la synoviorthèse. Cet effet indésirable ne peut se présenter qu'en cas de reflux du produit dans l'aiguille, ou d'injection à proximité immédiate d'une brèche articulaire due à une biopsie synoviale ou une arthroscopie.

Les infections articulaires (Arthrite infectieuse) secondaires à une synoviorthèse sont exceptionnelles.

Des cas d'ostéonécrose du genou (Ostéonécrose) ont été rapportés.

Risques d'apparition de cancers ou de leucémies

La fréquence des aberrations chromosomiques (anomalies cytogénétiques) sert d'indicateur quantitatif pour les dommages cellulaires et est en corrélation, sous certaines conditions, à la dose appliquée. Les enquêtes spéciales d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes périphériques n'ont cependant révélé aucune augmentation significative de la quantité de chromosomes dicentriques (aberrations chromosomiques liées aux rayonnements) en raison de la synoviorthèse isotopique avec le Citrate d'yttrium (⁹⁰Y) CIS bio international.

Le suivi du traitement de plus de 20 000 articulations, effectué sur une période d'observation allant jusqu'à 20 années, n'a mis en évidence qu'un seul cas de leucémie myéloïde chronique (Leucémie myéloïde) et un seul cas de lymphome inguinal malin (Lymphome). Le lien de causalité entre ces pathologies cancéreuses et la synoviorthèse n'a pas pu être établi.

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 Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9. Surdosage

Comme l'utilisation du citrate d'yttrium (⁹⁰Y) CIS bio international est restreinte aux professionnels médicaux, dûment formés, la probabilité d'un surdosage est très faible. Dans l'éventualité d'un surdosage, le même traitement qu'en cas de synovie radiogénique serait appliqué. Vu le taux très faible d'élimination physiologique du radionucléide, la dose absorbée ne peut être réduite. L'articulation doit être immobilisée et refroidie si nécessaire. Si un épanchement se forme, il ne doit être ponctionné que si les symptômes cliniques l'exigent. Une injection intra-articulaire d'un corticoïde n'est nécessaire que lorsque les symptômes sont difficiles à traiter autrement. L'accumulation extracellulaire d'un émetteur β peut conduire à la nécrose, qui doit être traitée immédiatement par injection de corticoïdes dans la zone affectée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage thérapeutique, **agents anti-inflammatoires, composés contenant de l'yttrium (⁹⁰Y), Citrate d'yttrium (⁹⁰Y)**.

Code ATC : V10AA01

Mécanisme d'action La période de l'yttrium-90 est de 64 heures. Ce radioélément émet un rayonnement β^- d'énergie maximale de 2,28 MeV. Le parcours moyen est de 3,6 mm dans les tissus mous (maximum 11 mm), et de 2,8 mm dans le cartilage (maximum de 8,5 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 dès le premier jour. Après une période de plusieurs mois, la fibrose de la synoviale devient apparente 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'un synovite atténuée.

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

Le mécanisme d'action des colloïdes radioactifs sur les épanchements d'origine maligne n'est pas totalement élucidé.

L'efficacité clinique

Leur efficacité est peut-être due à leur effet létal sur des cellules malignes flottantes. Elle pourrait également résulter de l'irradiation de colonies malignes implantées à la surface de la séreuse ou d'un effet spécifique de l'irradiation des couches mésothéliales.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Pour une synoviorthèse, le produit est administré en une seule injection intra-articulaire. La distribution et la diffusion du radionucléide à partir du site d'action ont été étudiées chez le lapin.

Sept jours après injection de 0,59 MBq d'yttrium-88 (nucléide choisi pour son rayonnement gamma permettant une plus grande précision de comptage), 87 à 100 % de l'yttrium injecté sont présents dans l'articulation.

L'autoradiographie montre une distribution homogène dans la membrane synoviale. Dans des arthrites expérimentales, 25 % de l'activité administrée sont retrouvés dans le liquide synovial 40 minutes après une injection intra-articulaire de 0,37 MBq d'yttrium-90.

Des fuites éventuelles de l'yttrium de l'articulation vers les ganglions lymphatiques régionaux, et donc l'éventualité d'exposition des lymphocytes et du foie aux radiations peuvent être engendrées lors de mouvements de l'articulation. Par conséquent il est recommandé d'immobiliser l'articulation traitée sur une durée correspondant à une demi-vie de l'Yttrium-90 (durant ~3 jours).

Elimination

Une autre étude montre que, 24 heures après une injection intra-articulaire de 3,7 à 37 MBq d'yttrium-90, 0,2 % de l'activité est retrouvée dans le sang, 0,4 et 0,13 % dans les urines et les fèces respectivement.

L'yttrium (⁹⁰Y) se désintègre en zirconium (⁹⁰Zr), isotope stable, pour lequel aucun effet sur l'articulation, ni thérapeutique, ni toxique, n'a été décrit.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études toxicologiques ont démontré qu'une injection intraveineuse unique de chlorure d'yttrium à une dose de 3 à 5 mg/kg d'yttrium (5 à 8 fois la quantité totale de l'yttrium injectée chez les patients), n'a induit aucune mortalité chez le rat.

Aucun effet n'a été observé lors d'études de toxicité à doses répétées chez le rat, avec une dose journalière de 0,03 mg/kg pendant 28 jours.

Ce produit n'est pas destiné à une administration régulière ou continue.

Aucune étude du potentiel mutagène ou du potentiel cancérogène à long terme n'a été menée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec des médicaments autres que ceux mentionnés à la section 4.2

6.3. Durée de conservation

15 jours après la date de fabrication.

Le produit doit être utilisé dans les 24 heures suivant le premier prélèvement
Après le premier prélèvement, conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine
Pour les conditions de stockage après le premier prélèvement, voir section 6.3.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 15 mL en verre, incolore, type I de la Pharmacopée Européenne, fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et scellé par une capsule métallique. Le flacon est placé dans un contenant protecteur en plomb.

Présentation : 1 flacon multidose contenant de 1 à 15 mL.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

La réception, l'utilisation et l'administration des produits radiopharmaceutiques sont réservées aux personnes autorisées dans des locaux spécialement équipés et habilités. Leur réception, stockage, utilisation, transfert et élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et/ou aux autorisations appropriées des autorités officielles compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés par l'utilisateur de manière à satisfaire aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Il convient de respecter les précautions appropriées. d'asepsie

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à minimiser les risques de contamination du médicament et d'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

L'administration de produits radiopharmaceutiques engendre des risques d'irradiation ou de contamination pour les personnes de l'entourage du patient en cas de projections d'urine, vomissements, etc. Il faut donc prendre toutes les mesures de radioprotection requises par les législations ou les réglementations nationales.

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
B.P. 32 - F-91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX
France

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

N° AMM : 0904/01077180
(N° Nat : 0250809)

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

Date de première autorisation : 08/07/1998
Date de renouvellement de l'autorisation : 21/06/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2017

11. DOSIMETRIE

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 déterminées chez des êtres humains ou basées sur le calcul modélisé (MIRD/ICPR60/simulation Monté Carlo).

Les données énumérées dans le tableau ci-dessous sont calculées selon les hypothèses suivantes :

Il est supposé que les fuites de colloïdes radiopharmaceutiques hors du genou se font par voie lymphatique : le colloïde est d'abord transporté vers les ganglions lymphatiques inguinaux, puis vers des ganglions lymphatiques plus lointains et enfin dans la circulation. Il est ensuite rapidement repris par le système réticuloendothélial.

Les résultats marqués d'un astérisque (*) ont été déterminés en utilisant MIRDOSE 3,1 en fonction de l'absorption de la dose de rayonnement par des organes estimée sur le cas le plus défavorable, c'est à dire en utilisant le temps de séjour [(fraction dans l'organe x demi-vie/ln2) x fraction de fuite] pour les colloïdes de petite taille (particules <100 nm). La valeur médiane de 1,8% de fuite est utilisée pour estimer l'exposition aux radiations dues à l'activité de fuite.

Pour les gonades particulièrement sensibles, la dose de rayonnement absorbée a été déterminée en utilisant MIRDOSE 3,1 et en additionnant les valeurs mesurées de rayonnement de freinage (Bremsstrahlung) à partir du genou traité et des ganglions lymphatiques régionaux.

Tableau 1: Dose de rayonnement absorbée par les organes (mGy / MBq injecté) et la dose efficace (mSv / MBq injecté) après injection dans l'articulation du genou

Organes/Parties du corps	Dose absorbée par unité d'activité injectée (mGy/MBq) Adultes
Tissu synovial	700
Ganglions lymphatiques régionaux :	
avec un faible taux de fuite	3,1
avec un taux de fuite plus élevé	8,2
Gonades	0,0022
Foie	0,328
Rate	0,489
Reins	0,000634
Surface de l'os (corps entier)	0,0336
Corps entier	0,0121
Dose efficace	0,0380 mSv/MBq

La dose efficace résultant de l'administration intra-articulaire d'une activité de 222 MBq est d'environ 8,44 mSv (0,0380 mSv/MBq) pour un sujet de 70 kg.

La dose de radiation à des organes spécifiques, qui peut ne pas être l'articulation cible (dans le genou) de la thérapie, peut-être influencé de façon significative par des changements physiopathologiques induits par l'évolution de la maladie. Ceci doit être pris en considération quand on utilise l'information suivante.

Pour une activité injectée de 222 MBq, la dose d'irradiation typique délivrée à l'articulation cible du genou est 155,4 Gy et les doses d'irradiation typique délivrées aux organes critiques sont :

Gonades : 0,5 mGy ; ganglions lymphatiques régionaux avec un faible taux de fuite : 688 mGy, ganglions lymphatiques régionaux avec un taux de fuite plus élevé : 1820 mGy ; Foie : 73 mGy ; Rate : 109 mGy ; Reins : 0,15 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Produit prêt à l'emploi.

Le flacon doit être conservé à l'intérieur de sa protection de plomb.

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

Le flacon ne doit jamais être ouvert.

Les retraits doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Après désinfection du bouchon, prélevez la solution à travers le bouchon à l'aide d'une seringue stérile à usage unique équipée de la protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou en utilisant un injecteur automatique. Si l'intégrité de ce flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.