

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yttrium (^{90}Y) colloid suspension for local injection
Injekční suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Yttrii-(^{90}Y) citras: 37 - 370 MBq/ml k datu kalibrace

Yttrium-(^{90}Y) je čistý beta-zářič (s nejvyšším zastoupení energie beta = 2,28 MeV).
Poločas rozpadu je 64 hodin. Stabilní dceřiný nuklid je zirkonium.
Pomocná látka se známým účinkem: sodík.
Přípravek obsahuje 7,4 mg/ml sodíku.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze

Injekce yttria-(^{90}Y) je mléčně bílá sterilní koloidní suspenze s pH v rozmezí 5,5 - 7,5 a celková radioaktivita nefiltrovatelné frakce je nejméně nebo rovna 85 % v době propuštění a nejméně nebo rovna 80 % v době uplynutí použitelnosti.
Koloidní frakce je tvořena částicemi s průměrnou velikostí mezi 3 - 6 μm (laserová difrakční technika).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Terapeutické ozařování hypertrofie synovie kolenního kloubu (radionuklidová synovektomie, správně radiosynoviortéza), hlavně pro mono- a oligoartikulární artritidu u chronického zánětlivého revmatického onemocnění, zvláště u revmatoidní artritidy.

Přípravek je indikován pro použití u dospělých.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

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. V případě dvou neúspěšných injekcí nemá následovat další léčba radiosynovektomií. Roční aktivita nemá překročit 444 MBq.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u dětí stanovena.

Údaje nejsou k dispozici.

Způsob podání

Vícedávkové

Intraartikulární podání

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

Přípravek je připraven k použití a nemá být před podáním ředěn.

Doporučený postup pro podání:

- odstranění kloubního výpotku,
- přísně intraartikulární injekce koloidní suspenze yttria-(⁹⁰Y),
- stejnou cestou aplikace injekce derivátu kortisonu (25 mg prednisolon-acetátu nebo 50 mg hydrokortison-acetátu),
- 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 s klidem na lůžku, aby se zabránilo úniku radiofarmaka mimo kloub.

4.3. Kontraindikace

- V těhotenství anebo v době kojení,
- u septické artritidy,
- jsou-li přítomny lokalizované infekce nebo kožní poruchy přítomné v místě injekčního podání,
- v případě ruptury popliteální nebo Bakerovy cysty,
- při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Potenciál hypersenzitivních nebo anafylaktických reakcí

Pokud se objeví hypersenzitivní nebo anafylaktické reakce, musí se podávání přípravku okamžitě ukončit a je třeba případně zahájit intravenózní léčbu. Aby byla umožněna okamžitá léčba v případech nouze, musí být okamžitě k dispozici nezbytné přípravky a vybavení, jako je endotracheální kanyl a ventilátor.

Individuální zdůvodnění přínosu a rizika

U každého pacienta musí být vystavení radiaci odůvodněné předpokládaným přínosem. Podaná aktivita má být v každém případě při získávání požadovaného terapeutického účinku, co nejvyšší.

Pediatrická populace

Podání yttria-(⁹⁰Y) dětem a dospívajícím v období růstu je povoleno pouze v zaručeně uvážených a výjimečných případech.

Informace o použití v pediatrické populaci viz bod 4.2.

Po zákroku

Po injekčním zákroku musí následovat imobilizace kolene s klidem na lůžku po dobu 2 – 3 dnů, aby byla snížena extraartikulární migrace radiofarmaka.

Specifická varování

Pacienti, kteří jsou nadále v reprodukčním věku

Tento přípravek nemá být podáván pacientům ve fertilním věku. V případě, že se pacient ještě ve fertilním věku nachází, k podání by mělo dojít pouze ve výjimečně odůvodněných případech po pečlivém zvážení poměru prospěch / risk a po zvážení alternativního použití neradioaktivního léku.

Jestliže se vyskytuje nebezpečí ruptury popliteální nebo Bakerovy 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.

Dále je třeba péče v případech významné ztráty chrupavky v kloubu.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na podanou dávku, tzn. že je v podstatě „bez sodíku“.

Bezpečnostní opatření týkající se rizika pro životní prostředí jsou uvedena v bodě 6.6.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Yttrium-(⁹⁰Y) se může uvolnit z koloidu citronanu 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 citronanu yttritého-(⁹⁰Y), nutná k vyloučení rizika interakce.

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

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Je-li nutné podat radiofarmakum ženě ve fertilním věku je vždy nutné zjistit, zda není těhotná. Každá žena, u které došlo k vynechání menstruace, má být považována za těhotnou, dokud se neprokáže opak. Pokud existují pochybnosti o jejím potenciálním těhotenství (pokud došlo k vynechání menstruace, pokud je menstruace velmi nepravidelná atd.) Zváženy mají být i jiné alternativní techniky, bez použití ionizujícího záření.

Antikoncepce u žen

Je-li nezbytné provedení izotopové radiační synovektomie u žen ve fertilním věku, doporučuje se používání antikoncepce před léčbou a pokračovat v podávání i několik měsíců po léčbě.

Těhotenství

Použití citrónanu yttritého- (^{90}Y) je kontraindikováno v těhotenství, protože může dojít k úniku radioaktivity z kloubu (viz bod 4.3.)

Kojení

Použití citrónanu yttritého- (^{90}Y) je kontraindikováno u kojících matek (viz bod 4.3.)

Před podáním radiofarmaka matce, která kojí, je třeba zvážit, zda terapii neodložit do doby, až matka kojit přestane.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neuplatňuje se.

4.8 Nežádoucí účinky

Vystavení ionizujícímu záření je spojeno se vznikem maligního onemocnění a rizikem vývoje dědičných vad.

Vzhledem k radiační dávce po terapeutickém podání může dojít ke zvýšenému výskytu maligního onemocnění a mutací. Ve všech případech je nezbytné zajistit, aby riziko z ozáření bylo nižší než samotná choroba.

Efektivní dávka je 8,44 mSv když je podána maximální doporučená aktivita 222 MBq.

Následující tabulka uvádí, jak byla frekvence vyjádřena v tomto bodu (frekvenční konvence MedDRA):

Velmi časté ($\geq 1/10$)
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)
Velmi vzácné ($< 1/10000$)
Není známo (nelze z dostupných údajů určit).

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky dle třídy orgánového systému MedDRA.

Seznam nežádoucích účinků

Tabulkový seznam nežádoucích účinků uspořádaný dle třídy orgánového systému (SOC) MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) s uvedením jejich frekvence.

Třída orgánového systému dle MedDRA	Preferovaný termín	Frekvence
Infekce a infestace	Infekční artritida	Velmi vzácné
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Myeloidní leukemie	Velmi vzácné
	Lymfom	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní nekróza	Méně časté
	Poruchy pigmentace	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Osteonekróza	Neznámé
Vrozené, familiární a genetické vady	Cytogenetické abnormality	Velmi vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka	Časté
	Bolest	Méně časté
	Zánět	Méně časté

Popis nežádoucích účinků

Ve 2 % případů je možné pozorovat po radiosynoviectomii během 24 hodin přechodnou horečku (pyrexie).

V některých případech byly pozorovány alergické (hypersenzitivita) reakce.

V některých případech může být injekční aplikace radioaktivního koloidu bolestivá (bolest).

Po dobu několika hodin nebo dnů může být po radiosynoviortéze pozorován zánět v kloubu (zánět). K léčbě je možno použít analgetika a nesteroidní antiflogistika.

Kožní nekróza (kožní nekróza) nebo načernalá dermální nebo epidermální pigmentace (porucha 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 (infekční artritida) po radiosynoviortéze je výjimečná.

Byl hlášen výskyt osteonekrózy kolene (osteonekróza).

Nežádoucí účinky v důsledku radiační expozice

Frekvence chromozomálních aberací (cytogenetická abnormalita) slouží jako kvantitativní indikátor pro poškození buňky a za jistých podmínek koreluje s aplikovanou dávkou. Speciální zkoumání chromozomálních aberací periferních lymfocytů však neodhalily žádný signifikantní nárůst počtu dicentrických chromozomů (aberrace chromozomů vázaných na radiaci) jako důsledku izotopické radiační synovektomie pomocí citronanu yttritického- (^{90}Y) . Za sledované období 20 let léčby více než 20 000 kloubů byl pozorován výskyt jednoho případu chronické myeloidní leukémie (myeloidní leukemie) a jediný případ maligního lymfomu třísla (lymfom). Příčinný vztah těchto patologií k radiosynoviortéze nebyl zjištěn.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Jelikož podání citronanu yttritického- (^{90}Y) je omezeno pouze na patřičně proškolenou skupinu profesionálních zdravotníků, pravděpodobnost způsobení předávkování je velmi malá. Nicméně, jestliže k předávkování dojde, má být použita stejná léčba, jaká se používá při radiační synovitidě. 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: Protizánětlivá terapeutická radiofarmaka:

Sloučeniny s Yttriem- (^{90}Y) : koloidní citronan yttritický- (^{90}Y)

ATC kód: V10AA01

Mechanismus účinku

Yttrium- (^{90}Y) je radioaktivní prvek s poločasem rozpadu 64 hodin, který emituje beta-záření 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 synovie. Od prvního dne je možné pozorovat nekrózu povrchové synoviální vrstvy způsobenou radiací. Po období několika měsíců je zřejmá fibróza synovie 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.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Distribuce

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 jeho gama záření, jež zvyšuje přesnost měření) studie ukazují, že 87-100 % podaného yttria je v kloubu ještě po 7 dnech.

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 doporučená imobilizace léčeného kloubu po dobu poločasu rozpadu yttria-(⁹⁰Y) (přibližně 3 dny).

Eliminace

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.

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

Toxikologické studie u potkanů ukázaly, že u jedné i.v. injekce chloridu yttria v dávce 3 – 5 mg/kg yttria (5 až 8 násobek celkového množství injikovaného yttria u pacientů) nebyl pozorován žádný případ úmrtí.

Toxicita v případě opakovaného podání - dávky 0,03 mg/kg/den po dobu 28 dní u potkanů nebyla zaznamenána.

Tento přípravek není určen k pravidelnému nebo kontinuálnímu podání.

Studie mutagenity a dlouhodobé karcinogenity nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Voda na injekci

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Kyselina dusičná

Natrium-citrát

6.2. Inkompatibility

Tento přípravek se nesmí míchat s jinými přípravky, s výjimkou přípravků uvedených v bodě 4.2.

6.3. Doba použitelnosti

15 dnů od data výroby.

Doba použitelnosti je uvedena na vnějším obalu a na etiketě lahvičky.

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

Po prvním odběru: uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu.

Podmínky pro uchovávání po prvním odebrání léčivého přípravku naleznete v bodě 6.3.

Uchovávání radiofarmaceutik musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Yttrium-(⁹⁰Y) koloidní injekční suspenze je balena v bezbarvých 15ml lahvičkách (sklo třídy I) uzavřených chlorobutylovou zátkou potaženou polytetrafluoroethylenem a polypropylenovým víčkem uzavřeným hliníkovou těsnící objímkou.

Velikost balení: 111; 148; 185; 222; 259; 296; 333; 370; 407; 444; 481; 518; 555; 740; 925; 1110; 1480; 1800; 1900 MBq/lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Všeobecná upozornění

Radiofarmaka mohou přijímat, používat a podávat pouze oprávněné osoby v určeném zdravotnickém zařízení. Jejich příjem, uchovávání, používání, přeprava a likvidace se řídí platnými předpisy a oprávněními k manipulaci s touto látkou.

Radiofarmaka se mají připravovat způsobem, který vyhovuje požadavkům radiační ochrany a požadavkům na kvalitu farmaceutických přípravků. Je nutno dodržovat aseptické postupy.

Postupy podávání se mají provádět tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace přípravku a ozáření personálu. Vždy je nutno použít dostatečné ochranné pomůcky proti radiaci.

Podání radiofarmak představuje riziko pro ostatní osoby jak z hlediska vnějšího ozáření, tak i kontaminace z rozlitých kapalin - moči, zvratků apod. V souladu s národními pravidly musí být dodržovány bezpečnostní předpisy radiační ochrany.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky na radiační ochranu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CIS bio international
RN 306 – Saclay B.P.32
91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

88/008/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 01. 1993
Datum posledního prodloužení: 26. 03. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 12. 2024

11. DOZIMETRIE

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).

Údaje uvedené v tabulce dole jsou vypočteny dle následujících předpokladů:

Předpokládá se, že únik koloidního radiofarmaka mimo koleno se objevuje v důsledku lymfy, koloid je nejprve transportován do tříselných lymfatických uzlin a přechází dalšími lymfatickými uzlinami do cirkulace. Poté je rychle vychytáván retikuloendotelovým systémem.

Výsledky označené hvězdičkou (*) byly stanoveny pomocí MIRDSE 3.1 na základě zachytu radiační dávky orgány a jsou odhadnuty dle nejvíce nepříznivého případu, tzn. s využitím doby zdržení [(frakce v orgánu x poločas/ $\ln 2$) x uniklá frakce] pro malé koloidy (<100 nm částice). Hodnota středního úniku aktivity 1,8 % byla získána jako základ pro odhadnutí radiační expozice v důsledku úniku aktivity.

Pro obzvlášť citlivé gonády byla absorbovaná radiační dávka stanovena pomocí MIRDSE 3.1 a přidáním naměřených hodnot brzdného záření z léčeného kolene a regionálních lymfatických uzlin.

Tabulka 1 - radiační dávka absorbovaná orgány (mGy/MBq aplikováno) a efektivní dávka (mSv/MBq aplikováno) po intraartikulární injekci do kolenního kloubu

Vystavení radiaci (mGy/MBq) po intraartikulární injekci do kolenního kloubu	
Orgán/Část těla	Dávka absorbovaná dle podané aktivity [mGy/MBq] Dospělí
Synovium	700
Spádové lymfatické uzliny: při nízkém stupni úniku při vysokém stupni úniku	3,1 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 [mSv/MBq]	0,0380 mSv/MBq

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

Radiační dávka do specifických orgánů, které nemusí být cílovým skloubením (do kolenního kloubu) léčby, může být ovlivněna významně patofyziologickými změnami indukovanými chorobným procesem. Toto je třeba zohlednit při používání následujících informací.

Pro podanou aktivitu 222 MBq je typická radiační dávka do cílového kolenního kloubu 155,4 Gy a typické radiační dávky do kritických orgánů jsou: gonády: 0,5 mGy, regionální lymfatické uzliny s malým únikem: 688 mGy, regionální lymfatické uzliny s velkým únikem: 1820 mGy, játra: 73 mGy, slezina: 109 mGy, ledviny: 0,15 mGy.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Přípravek je připraven k použití.

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

Balení, pH a aktivitu je nutné před použitím zkontrolovat.

Lahvička nemá být nikdy otevřena a musí být uchovávána při použití v oloveném stínění. Přípravek se z lahvičky vytahuje přes zátku, po její dezinfekci, asepticky za použití jednorázové sterilní injekční stříkačky s jehlou.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky na radiační ochranu.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv: www.sukl.cz.