

Citrate d'Yttrium (^{90}Y)-YMM-1, suspension pour injection**Composition***Principes actifs*

Yttrii[^{90}Y]citras: 37 à 370 MBq à la date de calibration

Excipients

Natrii hydroxidum (E 524), Natrii chloridum, Aqua

1 ml de suspension contient 3.2 mg de sodium.

Spécifications

Pureté radionucléidique $\geq 99 \%$, $\leq 1 \%$ impuretés gamma

Fraction non filtrable de la radioactivité totale:

$> 85 \%$ de la radioactivité totale à libération.

$> 80 \%$ de la radioactivité totale à péremption.

Taille moyenne de particules: 50 % des particules ont un diamètre moyen compris entre 3 μm et 6 μm .

La teneur en complexes solubles n'est pas connue.

pH 5,5 – 7,5

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Produit radiothérapeutique prêt à l'emploi pour application directe. Suspension colloïdale stérile pour injection intra-articulaire.

Quantité de principe actif par 1 ml:

Yttrii[^{90}Y]citras: 37 à 370 MBq à la date de calibration

Indications/Possibilités d'emploi

Synoviorthèse des genoux, chez des patients réfractaires à un traitement local par des glucocorticostéroïdes, surtout en cas de mono- ou d'oligo- arthrites chroniques et, en particulier, d'une polyarthrite rhumatoïde.

Le Citrate d'yttrium (^{90}Y)-YMM-1 est indiqué chez l'adulte.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

Les activités injectées sont habituellement de 185 à 220 MBq par articulation. Il est possible de réaliser plusieurs synoviorthèses simultanément ou successivement.

En cas de rechute, une nouvelle injection ne devrait être envisagée qu'après un délai d'au moins 6 mois. La gamme d'activité recommandée lors de la répétition de ce traitement est de 110 à 220 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.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité pour la pédiatrie ne sont pas établies.

Mode d'administration

L'injection doit être strictement intra-articulaire, afin d'éviter une radionécrose par reflux du produit radioactif au point de ponction. Elle nécessite obligatoirement un contrôle arthrographique et de strictes conditions d'asepsie.

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

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

- Evacuation de tout épanchement articulaire.
- Anesthésie locale, p.ex. à l'aide de xylocaïne à 1 % ou 2 %.
- Injection intra-articulaire de la suspension colloïdale de citrate d'yttrium (^{90}Y)-YMM-1
- Avant le retrait de l'aiguille, injection intra-articulaire d'un glucocorticostéroïde hydrosoluble (p.ex. acétate de cortisone ou acétate de prednisolone) afin de réduire l'inflammation locale et la perméabilité synoviale et de rincer l'aiguille en même temps pour éviter un reflux du produit radioactif et une radionécrose locale. Le rinçage de l'aiguille est aussi possible avec du sérum physiologique. Pour le dosage du corticostéroïde, référence doit être faite à l'information pour les professions médicales de la préparation concernée.
- Immobilisation du genou et repos au lit pendant 3 jours afin de limiter la migration extra-articulaire de l'isotope.

Lors d'une injection intra-articulaire faite dans de bonnes conditions, la proportion de la dose qui migre dans l'espace extra-articulaire ne devrait pas dépasser 2 à 3 % de la dose administrée (voir «Mises en garde et précautions»).

En cas de kyste poplité, il est conseillé d'exclure tout risque de rupture (et consécutivement un relargage de la radioactivité) par une méthode diagnostique appropriée, échographie ou arthrographie par exemple. Si une arthrographie est réalisée, un délai d'au moins 3 jours devra être respecté avant de procéder à la radiosynoviorthèse.

Exposition aux rayonnements

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 la migration du colloïde radiopharmaceutique hors du genou se fait 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 $[(\text{fraction dans l'organe} \times \text{demi-vie}/\ln 2) \times \text{fraction de fuite}]$ 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.

Il faut souligner que cette valeur présuppose le respect des mesures de précaution mentionnées dans la rubrique „Mises en garde et précautions“ et notamment une immobilisation adéquate du patient après injection.

En cas de non respect de ces prescriptions, il faut s'attendre à une fuite beaucoup plus importante du colloïde (jusqu'à 40 %), avec exposition supplémentaire des ganglions lymphatiques et organes ainsi qu'à une diminution correspondante de la dose administrée au tissu synovial traité.

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 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 migration	3,1
avec un taux de migration plus élevé	8,2
Testicules	0,0022
Ovaires	0,0019
Foie	0,328*
Rate	0,489*
Reins	0,000634*
Surface de l'os (corps entier)	0,0336*
Moelle osseuse	0,0528
Corps entier	0,0121*
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0380 mSv/MBq

La dose efficace résultant de l'administration intra-articulaire d'une activité de 220 MBq est d'environ 8,4 mSv pour un sujet de 70 kg.

Pour une activité injectée de 220 MBq, la dose de radiations délivrée à l'organe cible (l'articulation du genou) est de 154 Gy et les doses de radiations délivrées aux organes critiques sont: testicules: 0,48 mGy; ovaires: 0,42 mGy; ganglions lymphatiques régionaux en cas de faible taux de migration extra-articulaire: 682 mGy, ganglions lymphatiques régionaux en cas de taux de migration extra-articulaire plus élevé: 1804 mGy ; foie: 72,2 mGy ; rate: 107,6 mGy ; reins: 0,14 mGy

Contre-indications

- Hypersensibilité par rapport au principe actif ou à un excipient
- Toute administration autre que l'injection intra-articulaire
- Arthrite infectieuse
- Rupture de kyste poplité
- Infections localisées ou affections de la peau présentes dans la zone d'injection
- Grossesse
- Allaitement

Mises en garde et précautions

Ce médicament contient 3.2 mg de sodium par 1 ml, ce qui équivaut à 0.16 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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.

Justification du bénéfice / risque individuel

Toute administration des produits radiopharmaceutiques au patient est de la seule compétence du médecin (spécialiste de la médecine nucléaire agréé par les autorités). Chez chaque patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, être déterminée en limitant autant que possible la dose de radiation résultante tout en permettant d'obtenir l'effet thérapeutique requis. Ceci concerne les femmes en période d'allaitement. Dans tous les cas, l'administration exige le respect scrupuleux des règles de radioprotection.

Patients en âge d'avoir des enfants

Chez les femmes en âge d'avoir des enfants, les examens ou des traitements à l'aide de préparations radiopharmaceutiques doivent avoir lieu dans la mesure du possible durant les 10 jours qui suivent le début des menstruations et une grossesse doit être exclue avant l'administration de la préparation.

Chez le sujet jeune en âge d'avoir des enfants, la préparation ne devrait être utilisée que dans le cas d'une indication impérative, après échec de tous les traitements qui n'utilise pas de substances radioactives et après une évaluation critique des risques potentiels par rapport au bénéfice escompté.

Population pédiatrique

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

Après le traitement

La migration extra-articulaire du radio-élément représente, en effet, le principal risque des synoviorthèses, par les possibles irradiations à distance, en particulier lymphocytaires et gonadiques. Cette diffusion extra-articulaire est fortement diminuée par l'administration intra-articulaire simultanée de corticoïdes et par l'immobilisation de l'articulation traitée par un repos strict au lit pendant 3 jours. Ainsi, après une synoviorthèse du genou avec 220 MBq de citrate d'yttrium-90 sous forme d'une suspension colloïdale, l'irradiation des ganglions inguinaux est réduite de 16 Gy sans repos à 2 Gy avec repos au lit.

Une migration extra-articulaire atteignant, voire même dépassant 10 % de la dose injectée, est possible à titre exceptionnel alors qu'habituellement elle ne dépasse pas 2 à 3 % ce qui est inférieur aux migrations lymphatiques considérées comme potentiellement dangereuses.

Mises en garde spécifiques

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 (^{90}Y) ne peut se justifier que dans des circonstances exceptionnelles, et avec le plus grand soin.

Interactions

L'Yttrium (^{90}Y) 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 (^{90}Y) 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 (^{90}Y) YMM-1, 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.

Grossesse, 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.

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

Il existe des évidences de risque fœtal basées sur l'expérience chez l'être humain et chez l'animal et les risques liés à l'emploi de ce médicament chez la femme enceinte dépassent largement les bénéfices possibles. L'administration du Citrate d'yttrium (^{90}Y) YMM-1 est contre-indiquée chez la femme enceinte (voir rubrique «contre-indications»). D'autres méthodes de traitement n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes doivent être envisagées.

En cas d'administration accidentelle de la préparation pendant la grossesse, surtout à son début, la patiente doit être informée des risques que comporte la poursuite de la grossesse.

Allaitement

L'administration du Citrate d'yttrium (^{90}Y) YMM-1 est contre-indiquée durant l'allaitement (voir rubrique «contre-indications»). Avant d'administrer ce produit à une femme souhaitant poursuivre l'allaitement, il convient d'estimer si ce traitement peut être différé jusqu'à la fin de l'allaitement. Si une synoviorthèse s'avère indispensable chez la femme qui allaite, l'allaitement doit être arrêté.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

La nécessité d'un repos au lit pendant 3 jours après l'administration du produit interdit la conduite d'un véhicule et le travail sur machines. Passé ce délai, on ne s'attend pas à ce que le citrate d'yttrium (^{90}Y) entrave la capacité de conduire un véhicule ou de travailler sur une machine. En revanche, cette capacité peut être diminuée par la maladie sous-jacente.

Effets indésirables

Les fréquences ci-dessous sont définies selon la convention suivante:

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

Dans ce tableau, les effets indésirables ont été classés suivant la base de données MedDRA:

Classes de Système d'Organes	Réactions indésirables	Fréquence
MedDRA		
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 musculosquelettiques et du tissu conjonctif	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

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables le plus souvent observés à la suite d'une synoviothèse à l'aide d'une suspension colloïdale de citrate d'yttrium (^{90}Y) – YMM-1 sont les suivants:

Troubles musculosquelettiques

Très fréquemment (jusqu'à 40 % des cas), des poussées inflammatoires peuvent survenir au niveau de l'articulation traitée, quelques heures à quelques jours après la synoviorthèse. Elles peuvent être traitées par analgésiques ou des anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Troubles cutanés

Une nécrose cutanée ou une pigmentation dermo-épidermique noirâtre à l'endroit de l'injection dans environ 1 % des cas, probablement du fait d'un reflux du produit radioactif après injection, ou d'injection à proximité immédiate d'une brèche articulaire due à une biopsie synoviale ou une arthroscopie.

Troubles du système nerveux

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

Troubles du système immunitaire

Quelques cas de réactions allergiques ont été rapportés.

Infections

Les infections articulaires secondaires à une synoviorthèse sont exceptionnelles.

Troubles généraux et au site d'administration

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

Des cas d'ostéonécrose du genou ont été rapportés.

Risques d'apparition de cancers ou de leucémies:

Après synoviorthèse du genou par le citrate d'yttrium-90, des aberrations chromosomiques sont observées dans les lymphocytes, dans des proportions identiques à celles constatées chez les patients hyperthyroïdiens traités par l'iode 131. Pour une activité de 37 MBq, le pourcentage moyen de chromosomes en anneaux dicentriques et centriques est inférieur à 0,57.

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 et un seul cas de lymphome inguinal malin. Le lien de causalité entre ces pathologies cancéreuses et la synoviorthèse n'a pas pu être établi.

Par précaution, on limitera le nombre des articulations traitées au strict minimum (voir «Posologie / Mode d'emploi»).

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.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Comme l'utilisation du citrate d'yttrium (^{90}Y) – YMM-1 est restreinte aux professionnels de santé, dûment formés, la probabilité d'un surdosage est très faible.

Traitement

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 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. L'injection intra-articulaire d'un corticoïde n'est nécessaire que lorsque les symptômes sont difficiles à traiter autrement. L'accumulation extra-articulaire d'un émetteur β peut conduire à la nécrose, qui doit être traitée immédiatement par injection de corticoïdes dans la zone affectée.

Propriétés/Effets

Code ATC

V10AA01

Mécanisme d'action

Propriétés physiques

L'oxyde d'yttrium (^{90}Y) est obtenu par irradiation de l'oxyde d'yttrium naturel, puis il est dissous par une solution d'acide nitrique. La suspension colloïdale de citrate d'yttrium-90 est obtenue par addition d'une solution de citrate de sodium 0,1M puis d'hydroxyde de sodium 1N. La radioactivité désirée à la calibration est ajustée à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 0,6 %.

C'est un émetteur β^- pur d'une énergie maximale de 2,25 MeV. Sa période est de 2,7 jours (64 heures) et son produit de filiation est le zirconium-90, isotope stable.

Les radiations caractéristiques de l'yttrium-90 sont les suivantes:

Type de radiation	Energie (keV)	Intensité (%)
β^-	523	0,016
β^-	2284	99,984

Décroissance de l'yttrium-90, $t_{1/2} = 2,7$ jours (64 heures)

Jours	Facteur de décroissance
1	0,771
2	0,595
3	0,459
4	0,354
5	0,273

Propriétés pharmacodynamiques

Aux quantités administrées en clinique des effets pharmacologiques ne sont pas à attendre, l'activité biologique du produit étant due à la radiation bêta de l'isotope. La pénétration moyenne est de 3,6 mm (maximum 11 mm) dans les tissus mous, et de 2,8 mm (maximum de 8,5 mm) dans le cartilage.

Le mécanisme d'action des colloïdes radioactifs sur les épanchements articulaires n'est que partiellement élucidé.

Les données disponibles indiquent qu'après injection intra-articulaire ils sont captés par les cellules synoviales superficielles. Sous l'effet de l'irradiation, une nécrose de la couche synoviale superficielle a lieu dès le premier jour. Après plusieurs mois, la fibrose de la synoviale devient apparente avec diminution, dans les tissus inflammés 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 néosynoviale, avec ou sans persistance d'une synovite atténuée. Cette évolution histologique se développe parallèlement à l'atténuation graduelle des signes cliniques d'inflammation articulaire.

Pharmacodynamique

Voir les informations sous «Mécanisme d'action».

Efficacité clinique

Voir les informations sous «Mécanisme d'action».

Pharmacocinétique

Absorption

Pas applicable.

Distribution

La distribution et la diffusion du radionucléide à partir du site d'action ont été étudiées chez le lapin. Sept jours après une injection intra-articulaire de 0,59 MBq de citrate d'yttrium-88 (nucléide choisi pour son rayonnement permettant une plus grande précision de comptage), 87 à 100 % de l'yttrium-88 injectée sont présents dans l'articulation.

L'autoradiographie a montré une distribution uniforme 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 de citrate d'yttrium-90.

Chez l'homme, la distribution des particules de citrate d'yttrium (^{90}Y) varie beaucoup d'un patient à l'autre, car elle est fonction non seulement de la taille de celles-ci mais aussi de la dimension et de la forme de l'articulation ainsi que de la surface synoviale. Aucune autre donnée pharmacocinétique pour l'homme n'est disponible à ce jour, mais en tenant compte du sort de l'isotope dans les articulations mis en évidence chez l'animal, d'une part, et de sa demi-vie de 2,7 jours d'autre part, il faut s'attendre chez l'homme à une persistance prolongée de l'isotope, probablement de l'ordre de plusieurs semaines.

Une migration éventuelle de l'yttrium de l'articulation vers les ganglions lymphatiques régionaux, et donc l'éventualité d'exposition des lymphocytes et du foie aux radiations peut être engendrée 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).

Métabolisme

Pas applicable.

Élimination

Une étude chez le lapin a montré que 24 heures après l'injection intra-articulaire de 3,7 à 37 MBq de citrate d'yttrium-90, 0,2 % de l'activité injectée était retrouvée dans le sang, et que 0,4 et 0,13 % étaient retrouvés respectivement dans les urines et les fèces.

Données précliniques

Pharmacologie de sécurité

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.

Toxicité à long terme (ou toxicité en cas d'administration répétée)

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.

Mutagénicité

Chez l'homme, des aberrations chromosomiques ont été observées dans les lymphocytes (voir la rubrique «Effets indésirables»).

Aucune étude concernant le potentiel mutagène, cancérigène ou de foetotoxicité n'a été faite.

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

Remarques particulières

Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Stabilité

15 jours après la date de fabrication.

La date de calibration et la date de péremption sont indiquées sur le conditionnement d'origine et sur l'étiquette du flacon.

Ce produit ne contenant pas d'agent conservateur, toutes les doses provenant d'un même flacon multidose doivent être prélevées le même jour.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à température ambiante (15-25°C).

Conserver dans l'emballage d'origine.

Après le premier prélèvement, conserver au réfrigérateur (2-8°C).

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

Remarques concernant la manipulation

Les précautions appropriées d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées. Si l'intégrité du flacon est compromise lors de la préparation du produit, celui-ci ne doit pas être utilisé.

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

Le flacon ne doit jamais être ouvert et doit rester dans sa protection de plomb.

Produit prêt à l'emploi.

Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une seringue équipée d'un blindage de protection approprié et d'une aiguille stérile à usage unique.

Radioprotection

L'administration de produits radioactifs chez l'homme est réglementée par «L'Ordonnance sur la radioprotection» (version en vigueur).

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans les services agréés. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis à une autorisation préalable de l'Office fédéral de la santé publique.

Lors de l'emploi de produits radioactifs et de l'élimination de déchets radioactifs provenant de leur utilisation, toutes les précautions décrites dans ladite ordonnance doivent être respectées afin de maintenir l'exposition aux radiations du patient, du personnel soignant et de l'environnement au strict minimum. Les solutions non utilisées ainsi que le matériel contaminé lors de leur utilisation doivent être stockés dans un local prévu à cet effet, jusqu'à décroissance de la radioactivité au seuil de la radioactivité tolérée pour l'isotope concerné.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, les expectorations. Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Numéro d'autorisation

51703 (Swissmedic)

Présentation

La suspension colloïdale d'yttrium (^{90}Y) pour injection est conditionnée dans un flacon de 15 ml en verre incolore de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc recouvert de copolymère éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE) en caoutchouc chlorobutyle et une fermeture en polypropylène scellée par un bouchon à sertir en aluminium. (A)

Activités: de 37 à 3700 MBq

Quantité minimale: 37 MBq

Échelonnées par 37 MBq

Titulaire de l'autorisation

b.e.imaging AG, 6430 Schwyz

Fabricant

CIS bio international, Member of Curium Group

B.P. 32

F-91192 GIF-SUR-YVETTE, CEDEX

Mise à jour de l'information

Mai 2014

Citrate d`Yttrium (⁹⁰Y)-YMM-1, Suspension zur Injektion

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Yttrii[⁹⁰Y]citras: 37 bis 370 MBq am Datum der Kalibrierung

Hilfsstoffe

Natrii hydroxidum (E 524), Natrii chloridum, Aqua

1 ml Suspension enthält 3.2 mg Natrium.

Spezifikationen

Radionuklidreinheit $\geq 99 \%$, $\leq 1 \%$ Gamma-Verunreinigungen

Nicht filtrierbarer Anteil der gesamten Radioaktivität:

$> 85 \%$ der gesamten Radioaktivität bei der Freigabe.

$> 80 \%$ der gesamten Radioaktivität bei Verfall.

Mittlere Teilchengrösse 50 % der Teilchen haben einen mittleren Durchmesser zwischen 3 μm et 6 μm .

Der Gehalt an löslichen Komplexen ist nicht bekannt

pH 5,5 –7,5

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Gebrauchsfertiges Radiopharmazeutikum für die direkte Applikation. Sterile Kolloidsuspension zur intraartikulären Injektion.

Wirkstoffmenge pro 1 ml:

Yttrii[⁹⁰Y]citras: 37 bis 370 MBq am Datum der Kalibrierung

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Synoviorthese grosser Gelenke, vor allem des Kniegelenks, bei Patienten, die nicht auf eine lokale Glukokortikoidbehandlung ansprechen; vor allem bei chronischer Mono- oder Oligoarthritis und insbesondere bei rheumatoider Polyarthritis.

Yttriumcitrat (⁹⁰Y)-YMM-1 ist für die Anwendung bei Erwachsenen indiziert

Dosierung/Anwendung*Übliche Dosierung*

Streng intraartikuläre Applikation

Die injizierte Aktivität beträgt gewöhnlich 185 bis 220 MBq je Gelenk. Es können mehrere Synoviorthesen gleichzeitig oder nacheinander durchgeführt werden. Bei Auftreten eines Rückfalls kann frühestens nach einem Zeitraum von 6 Monaten eine erneute Injektion in Betracht gezogen werden.

Die für eine Wiederholungsbehandlung empfohlene Aktivität beträgt 110 bis 220 MBq.

Wenn zwei Injektionen im Abstand von 6 Monaten nicht zum erwarteten Ergebnis führen, darf keine weitere Radio-Synoviorthese erwogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen.

Art der Anwendung

Die Injektion muss streng intraartikulär erfolgen, um eine Strahlennekrose durch Reflux des radioaktiven Präparats an der Punktionsstelle zu vermeiden. Die Injektion muss stets unter arthrographischer Kontrolle und unter strengen aseptischen Kautelen erfolgen.

Das Produkt ist gebrauchsfertig und darf vor der Anwendung nicht verdünnt werden.

Es wird empfohlen, die Injektion folgendermassen durchzuführen:

- Vollständige Entleerung eines eventuellen Gelenkergusses.
- Lokalanästhesie, z. B. mit Xylocain 1 % oder 2 %.
- Intraartikuläre Injektion der kolloidalen Suspension von Yttriumcitrat (^{90}Y)-YMM-1
- Vor dem Zurückziehen der Kanüle, intraartikuläre Injektion eines wasserlöslichen Glukokortikoids (z. B. Cortisonacetat oder Prednisolonacetat), um die lokale Entzündung und synoviale Permeabilität zu reduzieren und gleichzeitig die Kanüle durchzuspülen, damit ein Reflux des radioaktiven Präparats und eine lokale Strahlennekrose vermieden werden. Das Durchspülen der Kanüle kann auch mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgen. Die Dosierung des Kortikosteroids sollte gemäss den Angaben in der Fachinformation für das betreffende Präparat gewählt werden.
- Immobilisation des Knies und 3-tägige Bettruhe, um eine extraartikuläre Verteilung des Isotops zu begrenzen.

Bei einer ordnungsgemäss durchgeführten intraartikulären Injektion ist davon auszugehen, dass der in den extraartikulären Raum verteilte Dosisanteil nicht mehr als 2 bis 3 % der verabreichten Dosis beträgt (siehe unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Im Fall einer Poplitealzyste ist es ratsam, jegliches Risiko einer Ruptur (und einer nachfolgenden Freisetzung von Radioaktivität) durch Anwendung einer geeigneten Diagnosemethode auszuschliessen, z. B. Echographie oder Arthrographie. Nach einer Arthrographie muss mit der Durchführung einer Radio-Synoviorthese mindestens 3 Tage gewartet werden.

Strahlendosisimetrie

Die Strahlenbelastung lässt sich mit Hilfe der nachfolgenden Dosimetrietabelle schätzen. Die Schätzwerte für die Strahlenbelastung wurden beim Menschen erhoben oder beruhen auf einer Modellkalkulation (MIRD/ICPR60/Monte-Carlo-Simulation).

Die Angaben in der unten stehenden Tabelle wurden auf Grundlage der folgenden Hypothesen berechnet:

Es wird angenommen, dass die Migration des kolloidalen Radiopharmazeutikums ausserhalb des Knies über die Lymphbahn erfolgt: das Kolloid wird zunächst zu den inguinalen lymphatischen Ganglien, dann zu den weiter entfernten lymphatischen Ganglien und schliesslich in die Zirkulation transportiert. Daraufhin wird es rasch durch das retikuloendotheliale System aufgenommen.

Die mit einem Sternchen (*) gekennzeichneten Resultate wurden mittels MIRDOSE 3.1 in Abhängigkeit von der durch die Organe aufgenommenen Strahlendosis ermittelt, wobei jeweils vom ungünstigsten Fall ausgegangen wurde, d.h. unter Berücksichtigung der Verweildauer $[(\text{Fraktion im Organ} \times \text{Halbwertszeit}/\ln 2) \times \text{ausgetretene Fraktion}]$ für Kolloide von geringer Grösse (Partikel < 100 nm). Der mediane Wert von 1,8 % für den Austritt wird für die Schätzung der Strahlenexposition infolge der ausgetretenen Aktivität herangezogen.

Hinweis: Bei diesem Wert wird vorausgesetzt, dass die im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“ aufgeführten Vorsichtsmassnahmen und vor allem eine geeignete Immobilisierung des Patienten nach der Injektion eingehalten werden.

Falls diese Massnahmen nicht beachtet werden, muss mit einem weitaus stärkeren Austritt des Kolloids gerechnet werden (bis zu 40 %), einhergehend mit einer zusätzlichen Belastung der lymphatischen Ganglien und Organe sowie einer dementsprechenden Verminderung der im behandelten Synovialgewebe applizierten Dosis.

Im Fall der besonders empfindlichen Gonaden erfolgte die Ermittlung der aufgenommenen Strahlendosis mittels MIRDOSE 3.1 und durch Addition der gemessenen Bremsstrahlungswerte ab dem behandelten Knie und den regionalen lymphatischen Ganglien.

Tabelle 1: Von den Organen aufgenommene Strahlendosis (mGy / MBq injiziert) und Effektivdosis (mSv / MBq injiziert) nach Injektion in das Kniegelenk

Organe /Körperbereiche	Resorbierte Dosis pro injizierter Aktivität (mGy/MBq)
	Erwachsene
Synovialgewebe	700
Regionale lymphatische Ganglien:	
bei schwacher Migration	3,1
bei stärkerer Migration	8,2
Testes	0,0022
Ovarien	0,0019
Leber	0,328*
Milz	0,489*
Nieren	0,000634*
Körperoberfläche (Ganzkörper)	0,0336*
Knochenmark	0,0528
Ganzer Körper	0,0121*
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0380 mSv/MBq

Die Effektivdosis nach intraartikulärer Applikation einer Aktivität von 220 MBq liegt bei einem 70 kg schweren Patienten bei etwa 8,4 mSv.

Bei einer injizierten Aktivität von 220 MBq beläuft sich die Strahlendosis im Zielorgan (Kniegelenk) auf 154 Gy. Die Strahlendosen, die wichtige Organe erreichen, betragen: Testikel: 0,48 mGy; Ovarien: 0,42 mGy; regionale lymphatische Ganglien bei schwacher extraartikulärer Migration: 682 mGy, regionale lymphatische Ganglien bei stärkerer extraartikulärer Migration: 1804 mGy; Leber: 72,2 mGy; Milz: 107,6 mGy; Nieren: 0,14 mGy.

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe
- Jede andere Applikation ausser der intraartikulären Injektion.
- Infektiöse Arthritis
- Ruptur einer Poplitealzyste
- Lokale Infektionen oder Hauterkrankungen im Injektionsbereich
- Schwangerschaft
- Stillzeit

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Dieses Arzneimittel enthält 3.2 mg Natrium pro 1 ml, entsprechend 0.16 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximal täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Möglichkeit von Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischen Reaktionen

Im Fall von Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischen Reaktionen muss die Verabreichung des Arzneimittels unverzüglich beendet und bei Bedarf eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um im Notfall eine rasche Behandlung zu ermöglichen, sollten die notwendigen Arzneimittel und Materialien unmittelbar griffbereit sein, zum Beispiel Endotrachealtubus für die tracheale Intubation und Materialien für die Beatmung.

Beurteilung des individuellen Nutzen/Risiko-Verhältnisses

Jede Verabreichung von Radiopharmaka an einen Patienten darf nur durch einen Arzt erfolgen (mit staatlicher Anerkennung als Nuklearmediziner).

Bei allen Patienten muss die Belastung mit ionisierender Strahlung durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität ist in allen Fällen so zu wählen, dass die resultierende Strahlendosis zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung so niedrig wie möglich ist.

Dies betrifft auch Frauen in der Stillzeit.

In allen Fällen muss bei der Verabreichung die Verordnung über den Strahlenschutz sorgfältig beachtet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter müssen Untersuchungen oder Behandlungen mit Radiopharmaka möglichst in den 10 Tagen nach Beginn der Menstruation stattfinden und vor Verabreichung des Präparats muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Bei jungen Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter darf das Produkt nur bei zwingender Indikation, nach Versagen aller Behandlungen ohne radioaktive Substanzen sowie nach kritischer Beurteilung der potentiellen Risiken im Verhältnis zum erwarteten Nutzen angewendet werden.

Pädiatrie

Die Anwendung dieses Produkts muss bei Kindern während der Skelettreifung möglichst vermieden werden.

Nach der Behandlung

Bei einer Synoviorthese besteht das Hauptrisiko in der extraartikulären Aufnahme des radioaktiven Elements, die zu einer möglichen Fernbestrahlung, insbesondere der Lymphozyten und Gonaden führen könnte. Diese extraartikuläre Diffusion wird durch gleichzeitige intraartikuläre Verabreichung von Kortikosteroiden und Ruhigstellung des behandelten Gelenks mit 3-tägiger strikter Bettruhe stark reduziert. So verringert sich die Bestrahlung der inguinalen Lymphknoten nach einer Synoviorthese des Kniegelenks mit 220 MBq Yttriumcitrat (^{90}Y) in Form einer kolloidalen Suspension von 16 Gy ohne Bettruhe auf 2 Gy mit Bettruhe.

In Ausnahmefällen ist es möglich, dass eine extraartikuläre Verteilung 10 % der injizierten Dosis oder mehr beträgt, gewöhnlich liegt sie aber nicht höher als 2 bis 3 % und damit unter dem Wert, ab dem eine lymphatische Verteilung als potenziell gefährlich gilt.

Spezielle Vorsichtsmassnahmen

Bei Patienten, deren Knie eine Gelenkinstabilität, eine massive Zerstörung oder Sequester bzw. einen konsekutiven Verlust des Knorpels aufweist, ist die Anwendung von Yttrium (^{90}Y) nur in Ausnahmesituationen und unter grösster Vorsicht gerechtfertigt.

Interaktionen

Yttrium (^{90}Y) kann nach lokaler Interaktion mit Röntgenkontrastmitteln, die EDTA oder andere Chelatbildner enthalten, aus der kolloidalen Form von Yttriumcitrat verdrängt werden.

Im Fall von Kontrastmitteln, die EDTA oder andere Chelatbildner enthalten, wird das zu berücksichtigende Risiko einer Interaktion mit Yttrium (^{90}Y) vor allem durch die Eliminationsgeschwindigkeit des Kontrastmittels bestimmt. Monomerische, ionische Kontrastmittel mit hoher Osmolalität sowie monomerische nichtionische Kontrastmittel mit niedriger Osmolalität werden aus einem gesunden Gelenk mit einer Halbwertszeit zwischen 30 und 60 Minuten eliminiert.

Diese Eliminationszeit kann bei rheumatischen Gelenken noch kürzer sein.

Dennoch sollte zwischen der Injektion eines Röntgenkontrastmittels und der Injektion von Yttriumcitrat (^{90}Y) YMM-1 ein grösserer Sicherheitsabstand von 8 Stunden eingehalten werden, um jedes Interaktionsrisiko auszuschliessen.

In Anbetracht der langsameren Elimination von dimerischen, nichtionischen Kontrastmitteln, die EDTA oder andere Chelatbildner enthalten, muss in solchen Fällen ein Sicherheitsabstand von 3 Tagen eingehalten werden.

Schwangerschaft, Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn die Verabreichung eines Radiopharmazeutikums bei einer gebärfähigen Frau geplant ist, muss festgestellt werden, ob die Frau schwanger ist. Jede Frau, bei der die Regel ausgeblieben ist, muss bis zum Beweis des Gegenteils als schwanger betrachtet werden. Falls Zweifel in Bezug auf eine mögliche Schwangerschaft bestehen (bei Amenorrhoe, sehr unregelmässigen Zyklen usw.), müssen der Frau andere Techniken vorgeschlagen werden, bei denen keine ionisierende Strahlung angewendet wird, (sofern existent).

Falls sich eine Synoviorthese bei einer gebärfähigen Frau als unverzichtbar erweist, muss vor der Anwendung des Radiopharmazeutikums sowie bis zum Ablauf mehrerer Monate danach eine wirksame Kontrazeption sichergestellt werden.

Schwangerschaft

Basierend auf Erfahrungen beim Menschen und bei Tieren gibt es Hinweise auf ein Risiko für den Feten. Die Anwendung von Yttriumcitrat (^{90}Y) bei schwangeren Frauen verbundenen Risiken übersteigen den möglichen Nutzen erheblich. Bei Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, ist dieses Arzneimittel kontraindiziert (siehe Rubrik Kontraindikationen). Es sind andere Behandlungsmethoden zu wählen, bei denen keine Verwendung ionisierender Strahlen notwendig ist.

Bei versehentlicher Verabreichung des Präparats während der Schwangerschaft, besonders in deren Anfangsphase, muss die Patientin über die Risiken bei einer Fortsetzung der Schwangerschaft informiert werden.

Stillzeit

Vor der Verabreichung dieses Präparats an eine Frau, die weiter stillen möchte, muss geklärt werden, ob diese Behandlung bis zum Ende der Stillzeit aufgeschoben werden kann. Wenn sich eine Synoviorthese bei einer stillenden Frau als unabdingbar erweist, muss das Stillen beendet werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Wegen der notwendigen Bettruhe in den 3 Tagen nach Verabreichung des Präparats ist die aktive Teilnahme am Strassenverkehr oder das Arbeiten an Maschinen nicht erlaubt. Danach ist nicht zu erwarten, dass Yttriumcitrat (^{90}Y) einen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Dagegen können diese Fähigkeiten durch die Grunderkrankung beeinträchtigt sein.

Unerwünschte Wirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die unerwünschten Wirkungen und beobachteten Symptome nach MedDRA-Klassifikation aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben beruhen auf folgender Definition:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$); sehr selten ($< 1/10'000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen nach MedDRA-Terminologie	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektiöse Arthritis	sehr selten
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Myeloische Leukämie	sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Lymphom	sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Überempfindlichkeit	gelegentlich
	Nekrose der Haut	gelegentlich
	Pigmentstörungen	gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Osteonekrose	nicht bekannt
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Zytogenetische Anomalien	sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	häufig
	Schmerzen	gelegentlich
	Entzündung	gelegentlich

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach einer Synoviorthese mit einer kolloidalen Suspension von Yttriumcitrat (^{90}Y) wurden am häufigsten die folgenden unerwünschten Wirkungen beobachtet:

Störungen am Bewegungsapparat

Sehr häufig (bei bis zu 40 % der Fälle) können im behandelten Gelenk einige Stunden bis einige Tage nach der Synoviorthese Entzündungsschübe auftreten. Sie können mit Analgetika oder nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt werden.

Dermatologische Störungen

Hautnekrose oder dermal-epidermale schwärzliche Pigmentierung an der Injektionsstelle in etwa 1 % der Fälle, wahrscheinlich wegen eines Reflux des radioaktiven Präparats nach der Injektion oder wegen einer Injektion in unmittelbarer Nähe einer durch eine Synovialbiopsie oder Arthroskopie bedingten Läsion im Gelenk.

Störungen des Nervensystems

In etwa 2 % der Fälle kann in den 24 Stunden nach der Synoviorthese eine vorübergehende Hyperthermie beobachtet werden.

Störungen des Immunsystems

Es wurden einige Fälle allergischer Reaktionen angegeben.

Infektionen

Sekundäre Gelenkinfektionen nach einer Synoviorthese sind aussergewöhnlich selten.

Allgemeine Störungen und Störungen an der Verabreichungsstelle

Die Injektion radioaktiver Kolloide kann in bestimmten Fällen schmerzhaft sein.

Es wurde über Fälle von Osteonekrose des Knies berichtet.

Risiken für das Auftreten von Krebs oder Leukämien:

Nach einer Synoviorthese am Knie mit Yttriumcitrat (^{90}Y) werden Chromosomenaberrationen in den Lymphozyten prozentual gleich häufig wie bei mit Iod 131 behandelten Patienten mit Hyperthyreose beobachtet. Bei einer Aktivität von 37 MBq liegt der mittlere Prozentsatz von Chromosomen mit dizentrischer und zentrischer Ringbildung unter 0,57.

Die Nachbeobachtung der Behandlung von über 20 000 Gelenken über einen Zeitraum von bis zu 20 Jahren ergab nur einen einzigen Fall einer chronischen myeloischen Leukämie und einen einzigen Fall eines malignen inguinalen Lymphoms. Es konnte kein Kausalzusammenhang zwischen diesen Krebserkrankungen und der Synoviorthese festgestellt werden.

Als Vorsichtsmassnahme sollte die Anzahl der behandelten Gelenke auf ein striktes Minimum begrenzt werden (siehe unter «Dosierung / Anwendung»).

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung kann zu Krebs oder zur Entwicklung hereditärer Defekte führen. Im therapeutischen Rahmen kann die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung eine erhöhte Inzidenz von Krebs und Mutationen zur Folge haben. Auf jeden Fall muss sichergestellt sein, dass die Risiken infolge der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung geringer ausfallen als die der zu behandelnden Erkrankung.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Da die Anwendung von Yttriumcitrat (^{90}Y) – YMM-1 ausschliesslich durch entsprechend geschultes medizinisches Fachpersonal erfolgt, ist die Wahrscheinlichkeit einer Überdosierung sehr gering.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung werden die gleichen Massnahmen durchgeführt wie im Fall einer radiogenen Synovitis. Angesichts der sehr geringen physiologischen Elimination des Radionuklids durch den Körper kann die aufgenommene Dosis nicht reduziert werden. Das Gelenk muss immobilisiert und gekühlt werden, falls nötig. Sollte sich ein Erguss bilden, darf dieser nur punktiert werden, wenn die klinischen Symptome dies erforderlich machen. Eine intraartikuläre Injektion von Kortikoiden ist nur dann geboten, wenn die Symptome auf andere Art und Weise schwer zu behandeln sind. Die extraartikuläre Akkumulation eines β -Strahlers kann eine Nekrose induzieren, die unverzüglich durch Injektion von Kortikoiden in den betroffenen Bereich zu behandeln ist.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

V10AA01

Wirkungsmechanismus

Physikalische Eigenschaften

Yttriumoxid (^{90}Y) entsteht durch Bestrahlung von natürlichem Yttriumoxid und wird dann in einer Salpetersäurelösung aufgelöst. Die kolloidale Suspension aus Yttriumcitrat (^{90}Y) wird durch Zugabe einer 0,1M Natriumcitratlösung und anschliessend von 1N Natriumhydroxid hergestellt. Die bei der Kalibrierung gewünschte Radioaktivität wird mit Hilfe einer 0,6 % Natriumchloridlösung eingestellt.

Dieses Isotop emittiert β^- -Strahlung mit einer Maximalenergie von 2,25 MeV. Seine Halbwertszeit beträgt 2,7 Tage (64 Stunden) und seine Tochtersubstanz ist das stabile Isotop Zirkonium-90.

Die charakteristischen Strahlungen von Yttrium-90 sind folgende:

Strahlentyp	Energie (keV)	Intensität (%)
-------------	---------------	----------------

β^-	523	0,016
β^-	2284	99,984

Halbwertszeit von Yttrium-90, $t_{1/2} = 2,7$ Tage (64 Stunden)

Tage	Abklingfaktor
------	---------------

1	0,771
2	0,595
3	0,459
4	0,354
5	0,273

Pharmakodynamische Eigenschaften

In den klinisch verabreichten Mengen sind keine pharmakologischen Wirkungen zu erwarten, da die biologische Aktivität des Präparats durch die Betastrahlung des Isotops bedingt ist.

Die mittlere Eindringtiefe in Weichteilgewebe beträgt 3,6 mm (maximal 11 mm) und in Knorpel 2,8 mm (maximal 8,5 mm).

Der Wirkungsmechanismus radioaktiver Kolloide auf Gelenkergüsse ist nur teilweise bekannt.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass sie nach intraartikulärer Injektion von den oberflächlichen Synovialzellen abgefangen werden. Unter der Strahlenwirkung kommt es bereits am ersten Tag zu einer Nekrose der oberflächlichen Schichten der Synovialis. Nach einigen Monaten wird eine Fibrose der Synovialis und in den infiltrierten entzündeten Geweben eine Abnahme der Grösse und Anzahl der Synovialzotten sowie der Dicke der benachbarten Gewebeschichten erkennbar. Entzündete Zonen können jedoch weiter bestehen bleiben und führen zur Wiederherstellung einer Neosynovialis mit oder ohne Persistenz einer abgeschwächten Synovitis.

Dieser histologische Verlauf verläuft parallel mit der allmählichen Abschwächung klinischer Zeichen der Gelenkentzündung.

Pharmakodynamik

Siehe unter Wirkungsmechanismus

Klinische Wirksamkeit

Siehe unter Wirkungsmechanismus

Pharmakokinetik

Absorption

Nicht zutreffend.

Distribution

Distribution und Diffusion des Radionuklids von der Wirkungsstelle wurden bei Kaninchen untersucht.

Sieben Tage nach einer intraartikulären Injektion von 0,59 MBq Yttriumcitrat [⁸⁸Y] (ein gewähltes Radionuklid, das durch seine Strahlung eine genauere Zählung erlaubt) waren 87 bis 100 % des injizierten Yttrium-88 im Gelenk nachweisbar.

Die Autoradiographie zeigte eine gleichmässige Verteilung in die Synovialmembran. Bei experimentellen Arthritiden wurden 40 Minuten nach intraartikulärer Injektion von 0,37 MBq Yttriumcitrat (⁹⁰Y) 25 % der verabreichten Aktivität in der Gelenkflüssigkeit wiedergefunden.

Beim Menschen besteht eine starke interindividuelle Schwankung der Distribution der Yttriumcitrat- (^{90}Y)-Partikel, weil sie nicht nur von der Grösse der Partikel abhängt, sondern auch von der Grösse und der Form des Gelenks sowie von der Oberfläche der Synovialis. Bisher liegen keine weiteren pharmakokinetischen Daten beim Menschen vor. Unter Berücksichtigung des in Gelenken beim Tier nachgewiesenen Verhaltens des Isotops einerseits und seiner Halbwertszeit von 2,7 Tagen andererseits ist beim Menschen eine längere Persistenz des Isotops zu erwarten, die wahrscheinlich in der Grössenordnung von mehreren Wochen liegt.

Durch Bewegen des Gelenks kann es zu einer Migration des Yttriums aus dem Gelenk in die regionalen lymphatischen Ganglien und damit zu einer potentiellen Strahlenexposition von Lymphozyten und Leber kommen. Es wird daher empfohlen, das behandelte Gelenk über einen der Halbwertszeit von Yttrium-90 entsprechenden Zeitraum zu immobilisieren (über ungefähr 3 Tage).

Metabolismus

Nicht zutreffend.

Elimination

Eine andere Studie zeigte, dass 24 Stunden nach intraartikulärer Injektion von 3,7 bis 37 MBq Yttriumcitrat (^{90}Y) 0,2 % der injizierten Aktivität im Blut und 0,4 und 0,13 % im Urin beziehungsweise in den Fäzes nachweisbar waren.

Präklinische Daten

Sicherheitspharmakologie

Toxikologische Studien haben gezeigt, dass eine intravenöse Einzelinjektion von Yttriumchlorid in einer Dosis von 3 bis 5 mg Yttrium/kg (entspricht dem 5- bis 8-Fachen der Gesamtmenge an Yttrium, die bei Patienten injiziert wird) bei Ratten keine Mortalität induzierte.

Langzeittoxizität (bzw. Toxizität bei wiederholter Verabreichung)

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten wurde unter einer täglichen Applikation von 0,03 mg/kg über 28 Tage keinerlei Effekt beobachtet.

Mutagenität

Beim Menschen wurden Chromosomenaberrationen in den Lymphozyten beobachtet (siehe unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Es wurden keine Studien zum mutagenen oder kanzerogenen Potenzial oder zur Fetotoxizität durchgeführt.

Dieses Produkt ist nicht für die wiederholte Anwendung vorgesehen.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Es wurden keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt, das Produkt sollte deshalb nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

15 Tage nach Herstellungsdatum. Das Kalibrierungsdatum und das Verfallsdatum sind auf der Originalverpackung und dem Flaschenetikett angegeben.

Da dieses Produkt keine Konservierungsmittel enthält, müssen alle Dosen einer Multidosis-Durchstechflasche am selben Tag entnommen werden.

Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15° - 25°C) lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Nach der ersten Entnahme im Kühlschrank (2-8°C) lagern.

Die Aufbewahrung muss in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Produkte erfolgen.

Hinweise für die Handhabung

Es sind die entsprechenden Vorsichtsmassnahmen zur Sicherstellung aseptischer Bedingungen und des Strahlenschutzes zu beachten. Falls die Durchstechflasche im Rahmen der Zubereitung des Produkts beschädigt wird, darf das Produkt nicht mehr verwendet werden.

Vor der Anwendung müssen die Packung, der pH-Wert und die Aktivität kontrolliert werden.

Die Flasche darf niemals geöffnet werden und muss stets in der Bleiumhüllung bleiben.

Gebrauchsfertiges Produkt.

Die Lösung muss nach Durchstechen des zuvor desinfizierten Stopfens mit einer sterilen Einwegnadel unter aseptischen Bedingungen in eine Spritze mit Schutzabschirmung aufgezogen werden.

Strahlenschutz

Die Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen ist durch die aktuelle «Verordnung über den Strahlenschutz» geregelt.

Radiopharmaka dürfen nur in Abteilungen mit entsprechender Genehmigung von dazu befugten Personen in Empfang genommen, verwendet und verabreicht werden. Für ihre Entgegennahme, Aufbewahrung, Verwendung ihren Transfer und ihre Beseitigung ist eine vorherige Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheit erforderlich.

Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen sowie bei der Beseitigung aller anfallenden radioaktiven Abfälle sind die Schutzvorkehrungen der oben erwähnten Verordnung zu beachten, um jede unnötige Strahlenbelastung von Patienten, Personal und Umwelt zu vermeiden. Die nicht verbrauchten radioaktiven Lösungen und die mit diesen kontaminierten Gegenstände müssen bis zum Abklingen der Radioaktivität auf die Freigrenze des betreffenden Isotops in einem für diese Zwecke eingerichteten Abklingraum aufbewahrt werden.

Die Verabreichung von Radiopharmazeutika birgt Risiken für das Umfeld des Patienten, die von einer äusserlichen Bestrahlung oder Kontamination durch Urin, Erbrochenes, Speichel/Sputum ausgehen. Es sind daher Strahlenschutzmassnahmen in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften zu treffen.

Zulassungsnummer

51703 (Swissmedic)

Packungen

Die Yttrium (^{90}Y)-Kolloid-Injektionssuspension ist in einer 15 ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ I abgefüllt, verschlossen mit einem Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer (ETFE) beschichteten Gummistopfen aus Chlorbutyl-Kautschuk und einem Verschluss aus Polypropylen, der mit einer Aluminium-Bördelkappe versiegelt ist. (A)

Aktivitäten: von 37 bis 370 MBq

Mindestmenge: 37 MBq

Einteilung in Schritte von je 37 MBq

ZulassungsinhaberIn

b.e.imaging AG, 6430 Schwyz

HerstellerIn

CIS bio international, Member of Curium Group

B.P. 32

F-91192 GIF-SUR-YVETTE, CEDEX

Stand der Information

Mai 2014