

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

CITRATE D'YTTRIUM (^{90}Y) 37-370 MBq/mL suspension injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Citrate d'yttrium (^{90}Y): 37 à 370 MBq/ml à la date et heure de calibration

L'yttrium (^{90}Y) est un émetteur de rayons bêta pur (énergie bêta maximale = 2,28 MeV).
Sa demi-vie 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 (^{90}Y) contient 7,4 mg/mL de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

La suspension injectable de Citrate d'yttrium (^{90}Y) est présenté sous forme d'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 de l'hypertrophie de la synoviale du genou (synoviorthèse), principalement dans le cas des mono- ou des oligo- arthrites chroniques dans les cas de rhumatisme inflammatoire chronique, notamment de polyarthrite rhumatoïde.

Le Citrate d'yttrium (^{90}Y) est indiqué chez l'adulte.
Chez les enfants de moins de 18 ans, la radiosynoviorthèse est réservée au traitement de l'hémarthrose hémophilique et doit être indiquée en dernière intention.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

L'activité injectée est habituellement de 185 à 220 MBq par articulation. Plusieurs synoviorthèses radio-isotopiques peuvent être effectuées simultanément ou successivement. En cas de rechute, une nouvelle injection de colloïde radioactif dans une seule et même articulation peut être administrée 6 mois plus tard. 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. L'activité annuelle ne doit pas dépasser 440 MBq.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. L'activité à administrer dans cette population est la même que celle administrée chez l'adulte.

Population pédiatrique

De nombreuses études publiées ont montré une bonne tolérance et une efficacité sur les saignements répétés au niveau des articulations des jeunes patients hémophiles

Les activités injectées sont habituellement de 150 MBq par articulation pour un enfant de moins de 10 ans et de 185 MBq par articulation pour un enfant de plus de 10 ans.

Mode d'administration

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

Toute autre voie d'administration - intraveineuse, intracavitaire ou intravésicale - est proscrite.

Multidose

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

Lors de l'injection, il est recommandé de procéder comme suit :

- Evacuation de tout épanchement articulaire.
- Injection strictement intra-articulaire de la suspension colloïdale d'yttrium (⁹⁰Y).
- Injection par la même voie d'un corticoïde (par exemple, 25 mg d'acétate de prednisolone ou 50 mg d'acétate d'hydrocortisone).
- Rinçage de l'aiguille avant son retrait, soit avec une solution physiologique soit avec une solution de corticoïde pour éviter un reflux et une radionécrose cutanée.

4.3. Contre-indications

- Grossesse et allaitement
- arthrite septique
- rupture de kyste poplité
- infections localisées ou affections de la peau présentes dans la zone d'injection
- 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

La radiosynoviorthèse est indiquée chez l'enfant de moins de 18 ans après une évaluation rigoureuse du bénéfice /risque. Elle doit être réservée aux jeunes patients lorsqu'elle représente la seule possibilité d'enrayer l'évolution de l'arthropathie hémophilique.

Pour plus d'informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique, voir rubrique 4.2

Patients en âge de procréer

Si possible, l'administration de ce produit radiopharmaceutique doit être évitée chez le sujet en âge de procréer. Chez les patients qui sont en âge de procréer, l'administration devrait n'avoir lieu que dans des cas exceptionnellement bien fondés, et après évaluation du rapport bénéfice-risque et considération de l'utilisation d'alternatives non radioactives.

Préparation du patient

Chez la femme en âge de procréer, une contraception efficace doit être poursuivie pendant plusieurs mois après le traitement

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

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 8 jours devra être respecté avant de procéder à la radiosynoviorthèse.

Chez les patients présentant une instabilité du genou avec destruction et séquestration importante, ou un pincement sévère de l'interligne articulaire tibio-fémoral, l'utilisation de l'yttrium-90 ne peut être justifiée que dans certains cas particuliers.

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'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), 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

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer un produit radiopharmaceutique chez une femme en âge d'avoir des enfants, toute éventualité de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute sur (retard de règles ou cycles très irréguliers), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Contraception chez les femmes

Si la synoviorthèse s'avère indispensable chez 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 (^{90}Y) est contre indiquée pendant la grossesse en raison du risque potentiel de migration du radiopharmaceutique hors de l'articulation, (voir section 4.3).

Allaitement

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

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une mère allaitante, il convient d'apprécier si ce traitement peut être raisonnablement différé jusqu'à la fin de l'allaitement. Si le traitement ne peut être différé, on conseillera à la femme qui allaite d'arrêter l'allaitement.

Fertilité

Les effets sur la fertilité n'ont pas été étudiés.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

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

L'exposition aux radiations ionisantes 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 8,4 mSv après administration d'une activité maximale de 220 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 inconnue (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

La fréquence des réactions indésirables signalées sont issues de la littérature médicale et des notifications spontanées d'effets indésirables.

Classes de Système d'Organes (SOCs) MedDRA	Réactions indésirables (termes préférés)	
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 inconnue
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

*Voir ci-dessous

Description des effets secondaires

Dans environ 2 % des cas, une fièvre transitoire (Pyrexie) 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).

Une poussée inflammatoire (Inflammation) peut survenir au niveau de l'articulation, quelques heures à quelques jours après la synoviorthèse. Elle peut être traitée par antalgiques ou par 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 peut se présenter après reflux du produit par l'aiguille, ou injection à proximité immédiate d'une brèche articulaire due à une biopsie synoviale ou une arthroscopie.

Une infection articulaire secondaire (Arthrite infectieuse) à une synoviorthèse est exceptionnelle.

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).

Le suivi du traitement de plus de 20 000 articulations, effectué sur une période d'observation de 20 ans, 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 cause à effet entre ces affections et la synoviorthèse n'a cependant pas été 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, la dose absorbée ne peut être réduite en raison de la mauvaise élimination du radionucléide.

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 (^{90}Y), Citrate d'yttrium (^{90}Y), code ATC : V10AA01

Mécanisme d'action

L'yttrium (^{90}Y) est élément radioactif dont la demi-vie est de 64 heures. Il émet des rayons β avec une énergie maximale de 2,28 MeV, la pénétration moyenne étant de 3,6 mm dans les tissus mous (maximum 11 mm), et de 2,8 mm dans le cartilage (maximum 8,5 mm).

Effets pharmacodynamiques

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 des infiltrats inflammatoires, de la taille et du nombre des plis synoviaux, ainsi que de l'épaisseur de la couche contiguë. Néanmoins, des foyers de synovite peuvent persister, conduisant à la reconstitution d'une membrane néosynoviale, avec ou sans persistance d'une synovite atténuée.

Cette évolution histologique va de pair avec l'atténuation graduelle des signes cliniques d'inflammation articulaire.

Le mécanisme d'action du colloïde radioactif sur les effusions malignes n'est pas totalement élucidé.

Efficacité clinique

Leur efficacité est peut-être due à leur effet létal sur des cellules malignes en suspension. Elle pourrait également résulter de l'irradiation de métastases implantées à la surface de la séreuse ou d'un effet spécifique de l'irradiation des surfaces 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 de son site d'action ont été étudiées chez le lapin :

Sept jours après injection de 0,59 MBq d'yttrium (^{88}Y) (isotope choisi pour son rayonnement gamma permettant un comptage plus précis), 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}Y).

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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.

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

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 d'yttrium pendant 28 jours.

Les études de mutagénicité et les études de cancérogénicité à long terme n'ont pas été effectuées.

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. Incompatibilité

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 à compter de la date de fabrication.

Après le premier prélèvement, conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et utiliser dans les 24 heures.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans son conditionnement d'origine entre 15 et 25°C.

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

La suspension injectable de colloïdes d'yttrium (^{90}Y) est conditionnée dans des flacons incolores de 15 mL, en verre de type I, fermés par un bouchon en chlorobutyle revêtu d'ETFE et une capsule sertie en aluminium munie d'un capuchon en polypropylène. 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 présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, etc...Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale 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 D'AUTORISATION

BE 270076

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Date de première autorisation : 20 décembre 2004
Date de dernier renouvellement : 17 novembre 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 12/2024

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 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 [(fraction dans l'organe x demi-vie/ $\ln 2$) x fraction de migration] pour les colloïdes de petite taille (particules <100 nm). La valeur médiane de 1,8% de migration est utilisée pour estimer l'exposition aux radiations dues à l'activité de migration.

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 migration avec un taux de migration plus élevé	3,1 8,2
Ovaires	0,0019*
Testicules	0,0022*
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	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 (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 220 MBq, la dose d'irradiation typique délivrée à l'articulation cible du genou est 154 Gy et les doses d'irradiation typique délivrées aux organes critiques sont :

Gonades : 0,5 mGy ; ganglions lymphatiques régionaux en cas de faible taux de migration extra-cellulaire : 682 mGy, ganglions lymphatiques régionaux en cas de migration extra-cellulaire plus élevé : 1804 mGy ; Foie : 72 mGy ; Rate : 108 mGy ; Reins : 0,14 mGy et Moelle osseuse : 11,6 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Produit prêt à l'emploi.

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

Le flacon doit être conservé à l'intérieur de sa protection en plomb et ne doit jamais être ouvert.

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

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé / Belgique.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Sur prescription médicale.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yttrium(⁹⁰Y)-citraat 37-370 MBq/ml suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Yttrium (⁹⁰Y)-citraat : 37-370 MBq/ml op ijkdatum en tijdstip van kalibratie.

Yttrium(⁹⁰Y) is een zuivere bètastraler (maximale bèta-energie = 2,28 MeV). De halveringstijd is 64 uur. De stabiele dochter is zirconium.

Hulpstof met bekend effect: natrium

Yttrium (⁹⁰Y) colloïdensuspensie CIS bio international bevat 7,4 mg/ml natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Yttrium (⁹⁰Y)-citraat is een colloïdale melkwitte suspensie met een pH tussen 5,5 en 7,5, en een niet-filtreerbare fractie van totale radioactiviteit die ten minste gelijk is aan 85% op de afgiftedatum en ten minste gelijk is aan 80% op de uiterste houdbaarheidsdatum. De colloïdfractie bestaat uit deeltjes met een gemiddelde grootte van 3 µm tot 6 µm (Laserdiffractietechniek).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Therapeutische bestraling van hypertrofie van de synoviale membraan van de kniegewrichten (bestralingssynovectomie met een isotoop) hoofdzakelijk voor mono- of oligoarticulaire artritis bij chronisch inflammatoir reuma, met name reumatoïde polyartritis.

Yttrium(⁹⁰Y)-citraat CIS bio international is geïndiceerd voor volwassenen.

Bij kinderen jonger dan 18 jaar, is radiosynoviorthese voorbehouden voor de behandeling van hemofiele hemarthrose en is geïndiceerd in laatste intentie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke ingespoten activiteit varieert van 185-220 MBq per gewricht. Er kunnen verscheidene bestralingssynoviorthesen tegelijk of achtereenvolgens worden verricht.

In geval van een recidief kan na een halfjaar opnieuw een injectie met radioactief colloïd in één en hetzelfde gewricht worden gegeven. De aanbevolen activiteit voor herbehandeling bedraagt 110-220 MBq. Indien de patiënt na twee pogingen niet voldoende respondeert, dient de behandeling met radiosynoviorthese te worden gestaakt.

De jaarlijkse activiteit mag niet meer bedragen dan 440 MBq.

Bejaarden

De dosering moet niet aangepast worden. De toe te dienen activiteit in deze groep is dezelfde als bij de volwassenen.

Pediatrische patiënten

Meerdere studies hebben de goede tolerantie en de doeltreffendheid bij het behandelen van herhaalde articulaire bloedingen bij jonge hemofiele patiënten aangetoond.

Gewoonlijk wordt 150 MBq per gewricht ingespoten bij kinderen jonger dan 10 jaar en 185 MBq per gewricht bij kinderen ouder dan 10 jaar.

Wijze van toediening

Radioactief yttriumcitraat moet intra-articulair ingespoten worden.

Alle andere toedieningswegen - intraveneus, intracavitair of intravesicaal – is verboden.

Multidosis

Het product is gebruiksklaar en mag voor toediening niet worden verdund.

Aanbevolen wordt bij de injectie als volgt te werk te gaan:

- Evacuatie van eventuele articulaire effusie
- Exact intra-articulaire injectie van de Yttrium(⁹⁰Y) colloïdensuspensie CIS bio international,
- Injectie langs dezelfde weg van een cortisonderivaat (b.v. prednisolonacetaat 25 mg of hydrocortisonacetaat 50 mg),
- Spoelen van de naald vóór terugtrekken, hetzij met fysiologisch zout hetzij met een corticosteroïdoplossing ter voorkoming van reflux en radionecrose van de huid.

4.3. Contra-indicaties

- zwangerschap of het geven van borstvoeding.
- bacteriële artritis.
- geruptureerde cyste van Baker.
- infecties of huidaandoeningen in het injectiegebied.
- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kans op overgevoeligheid of anafylactische reacties

Als zich overgevoeligheid of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk wordt gestaakt en moet, zo nodig, intraveneuze behandeling worden ingesteld. Om in noodsituaties onmiddellijk te kunnen ingrijpen, moeten de noodzakelijke geneesmiddelen en hulpmiddelen als endotracheale tube en beademingsapparatuur direct voorhanden zijn.

Rechtvaardiging van de individuele baten/risico's

Voor iedere patiënt moet de stralingsblootstelling opwegen tegen het waarschijnlijke voordeel. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om het gewenste therapeutische effect te bereiken.

Pediatrische bevolking

Radiosynoviorthese bij kinderen jonger dan 18 jaar is alleen geïndiceerd na een strenge baten/risico inschatting. Het is voorbehouden voor jonge patiënten voor wie het de enige mogelijkheid is om hemofiele arthropathie tegen te gaan.

Zie Rubriek 4.2 voor meer inlichtingen bij de pediatrische bevolking.

Patiënten op reproductieleeftijd

De toediening van dit radiofarmacon moet zo mogelijk vermeden worden bij personen die op reproductieleeftijd zijn. Bij deze patiënten, zou de toediening alleen mogen plaatsvinden in uitzonderlijke gevallen, degelijk onderbouwd na inschatting van de verhouding voordeel/risico en in het in overweging nemen van niet-radioactieve behandelingen.

Voorbereiding van de patiënt

Bij vruchtbare vrouwen moet effectieve anticonceptie gedurende enkele maanden na de behandeling worden gecontinueerd

Na de behandeling

De injectieprocedure moet gevolgd worden door een immobilisatie van de knie door de patiënt gedurende 2 tot 3 dagen in bed te houden. Dit om extra-articulaire migratie van het radiofarmacon te voorkomen.

Specifieke waarschuwingen

Bij patiënten die bekend zijn met een Baker'se cyste moet vóór de behandeling een ruptuur worden uitgesloten, bijvoorbeeld met echografie of arthrografie. Indien arthrografie uitgevoerd wordt dan moet men ten minste 8 dagen wachten voor het uitvoeren van de radiosynoviorthese.

Toepassing mag alleen in uitzonderlijke omstandigheden plaatsvinden en dan alleen met uiterste zorgvuldigheid wanneer er sprake is van zeer instabiele kniegewrichten, duidelijke afbraak van botweefsel of verstijfde gewrichten. Het gebruik van yttrium-90 is alleen verantwoord in uitzonderlijke gevallen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voorzorgen met betrekking tot milieurisico's, zie rubriek 6.6.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en de andere vormen van interactie

(⁹⁰Y) Yttrium kan uit het colloïdale Yttrium (⁹⁰Y)-citraat vrijkomen na lokale interactie met röntgencontrastmiddelen die EDTA of andere chelatoren bevatten.

In geval van contrastmiddelen met EDTA of andere chelatoren wordt het risico van een relevante interactie met (⁹⁰Y) yttrium vooral bepaald door de eliminatiesnelheid van het contrastmiddel. Ionische hoogsmolaire en non-ionische laagsmolaire monomere contrastmiddelen worden beide uit een gezond gewricht geëlimineerd met een halfwaardetijd van 30 tot 60 minuten.

Voor reumatische gewrichten kan deze periode zelfs korter zijn. Geadviseerd wordt echter om tussen de toediening van het röntgencontrastmiddel en Yttrium (⁹⁰Y)-citraat niettemin een brede veiligheidsmarge van 8 uur in acht te nemen om het risico van interactie te elimineren.

Gezien de langzame eliminatiesnelheid van dimere non-ionische contrastmiddelen met EDTA of andere chelatoren moet een veiligheidsmarge van 3 dagen in acht worden genomen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Wanneer toediening van radioactieve geneesmiddelen aan een vruchtbare vrouw wordt overwogen, is het belangrijk vast te stellen of ze wel of niet zwanger is. Van iedere vrouw die overtijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van twijfel over een mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, als de menstruatie zeer onregelmatig is, enz.) moeten alternatieve methoden waarbij geen gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling (indien deze beschikbaar zijn) aan de patiënt worden aangeboden.

Anticonceptie bij vrouwen

Indien bestralingssynovectomie met een isotoop bij een vrouw in de vruchtbare leeftijd echter onontkoombaar wordt geacht, is effectieve anticonceptie voor die tijd dringend noodzakelijk en moet die verscheidene maanden na de behandeling worden voortgezet.

Zwangerschap

Het gebruik van Yttrium (⁹⁰Y)-citraat is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen vanwege het potentiële risico van lekkage uit het gewricht (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het gebruik van Yttrium (⁹⁰Y)-citraat is gecontra-indiceerd bij een moeder die borstvoeding geeft (zie rubriek 4.3).

Alvorens radiofarmaca toe te dienen aan een moeder die borstvoeding geeft, dient te worden overwogen of de toediening van de radionuclide eventueel kan worden uitgesteld tot de moeder de borstvoeding heeft beëindigd.

Vruchtbaarheid

De invloed op de vruchtbaarheid werd niet onderzocht.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen zijn niet onderzocht.

4.8. Bijwerkingen

Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen.

De stralingsdosis als gevolg van blootstelling aan therapeutische doses kan in een hogere frequentie van kanker en mutaties resulteren. Het is steeds nodig ervoor te zorgen dat het stralingsgevaar kleiner is dan het risico van de ziekte zelf.

De effectieve dosis is 8,4 mSv wanneer de maximale aanbevolen activiteit van 220 MBq wordt toegediend.

Onderstaande tabel geeft de frequenties weer die in deze rubriek worden gehanteerd (Frequentie volgens MedDRA):

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Zeer zelden	($< 1/10.000$)
niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Getabelleerde samenvatting van bijwerkingen

Tabel van bijwerkingen ingedeeld aan de hand van de systeem/orgaanklassen volgens MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) met hun genoemde frequentie. De frequentie van de gemelde ongewenste werkingen hebben als oorsprong de medische literatuur en de spontane meldingen van ongewenste werkingen.

MedDRA Systeem/orgaanklassen	Voorkeursterm	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectieuze artritis	Zeer zelden
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl. cysten en poliepen)	Myeloïde leukemie	Zeer zelden
	Lymfoom	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidnecrose ¹	Soms
	Pigmentatiestoornissen ¹	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Osteonecrose	Niet bekend
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Cytogenetische afwijking	Zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen	Pyrexie ²	Vaak
	Pijn	Soms
	Ontsteking ³	Soms

Beschrijving van de bijwerkingen

Een voorbijgaande koorts (Pyrexie) kan de eerste 24 uur na bestralingssynovectomie in circa 2 % van de gevallen optreden.

Enkele gevallen van allergische reacties (overgevoeligheid) werden gerapporteerd.

Injectie van radioactieve colloïden kan pijnlijk zijn.

Een exacerbatie van de ontsteking (Ontsteking) kan zich enkele uren of dagen na bestralingssynovectomie bij het gewricht voordoen. Die kan met analgetica en NSAID's worden behandeld.

Necrose van de huid (Huidnecrose) of zwartachtige pigmentatie van dermis/epidermis (Pigmentatiestoornis) na bestralingssynovectomie kan ontstaan na reflux van het product via de naald of als de injectie te dicht wordt toegediend bij een bres in het gewricht ten gevolge van biopsie van de synovia of door artroscopie.

Een secundaire infectie (infectieuze arthritis) van het gewricht (Infectieuze arthritis) na synoviorthese is een uitzondering.

Gevalen van osteonecrose van de knie (Osteonecrose) werden gemeld.

Carcinogeen en leukemogeen risico

De frekwentie van chromosoomaberratie (cytogenetische afwijkingen) dient als kwantitatieve indicator van cellulaire schade en is gecorreleerd, onder sommige voorwaarden, met de toegepaste dosis. Bijzonder onderzoek op chromosoomaberratie bij perifere lymfocyten heeft nochtans geen verhoging van de hoeveelheid van het aantal dicentrische chromosomen (chromosoom afwijking te wijten aan bestraling), na isotoopsynoviorthese met yttrium(⁹⁰Y)-citraat, aangetoond

De opvolging over 20 jaar van 20.000 gewrichten na behandeling, heeft een enkel geval van chronische myeloïde leukemie (myeloïde leukemie) en een enkel geval van kwaadaardig lymfoom (lymfoom), aangetoond. Het verband tussen oorzaak en gevolg van deze affecties en de synoviorthese werd niet bewezen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

In het geval van overdosering, kan de geabsorbeerde dosis niet verminderd worden wegens de slechte eliminatie van de radionuclide.

Het gewricht wordt zo nodig geïmmobiliseerd en gekoeld. Als er een effusie ontstaat, mag deze alleen worden gepuncteerd als de klinische verschijnselen deze handelswijze noodzakelijk maken. Intra-articulaire injectie van een corticosteroïd is alleen noodzakelijk indien de verschijnselen anders moeilijk te behandelen zijn. Extra-articulaire accumulatie van een bètastralingemitter kan leiden tot necrose, die onmiddellijk moet worden behandeld door injectie van corticosteroïden rond het aangedane gebied.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Radiofarmaceutisch product voor therapeutisch gebruik, ontstekingsremmers, stoffen afgeleid van yttrium(⁹⁰Y), yttrium(⁹⁰Y)-citraat. ATC-code: V10AA01

Werkingsmechanisme

(⁹⁰Y) Yttrium is een radioactief element met een halveringstijd van 64 uur, dat β -stralen emitteert met een maximale energie van 2,28 MeV en een gemiddelde penetratie van 3,6 mm in de weke delen (maximum 11 mm); de gemiddelde penetratie in kraakbeen bedraagt 2,8 mm (maximum 8,5 mm).

Farmacodynamische werking:

Na intra-articulaire injectie worden radioactieve colloïden door de oppervlaktecellen van de synovia gefagocyteerd. Door de bestraling wordt vanaf de eerste dag necrose van de oppervlakkige laag van de synovia gezien. Na een periode van verscheidene maanden treedt fibrose van de synovia op met een vermindering van de ontstekingsinfiltraten, van de omvang en het aantal plooien van de synovia en van de dikte van de aangrenzende laag. Niettemin kunnen gebieden met synovitis blijven bestaan, wat leidt tot de reconstructie van een neosynoviale membraan met of zonder de persisterende, afgenomen synovitis.

Deze histologische evolutie gaat hand in hand met de geleidelijke verlichting van de klinische symptomen van de gewrichtsontsteking.

Het werkingsmechanisme van het radiocolloïd met betrekking tot de maligne effusies is niet geheel verklaard.

Klinische werkzaamheid

De effectiviteit van die stoffen kan misschien worden toegeschreven aan hun dodelijke effect op vrij zwevende maligne cellen. Ook is wel verondersteld dat hun heilzame werking een gevolg is van de bestraling van maligne uitzaaiingen op het oppervlak van de serosa of van een specifiek stralingseffect op mesotheliumoppervlakken.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Het product wordt als een eenmalige intra-articulaire dosis toegediend voor bestralingssynovectomie. De verdeling en verspreiding van het radio-element vanuit zijn aangrijpingspunt zijn bij het konijn bestudeerd:

Na injectie van 0,59 MBq yttrium(⁸⁸Y) (om zijn gammastraling gekozen isotoop, waardoor de telling nauwkeuriger wordt) werd in een studie beschreven dat 87-100 % van het ingespoten yttrium na zeven dagen in het gewricht werd teruggevonden.

De autoradiografie toonde een uniforme verdeling over het synoviale membraan. Bij experimentele artritis werd 40 minuten na intra-articulaire injectie van 0,37 MBq yttrium(⁹⁰Y) 25 % van de toegediende activiteit in de gewrichtsvloeistof teruggevonden.

Eventuele lekkage uit het gewricht in de regionale lymfeklieren, en dus de kans op blootstelling aan straling van de lymfocyten en de lever, kan afhangen van de beweging van het gewricht. Daarom wordt immobilisatie van het behandelde gewricht aanbevolen voor de duur van één fysische halveringstijd van yttrium(⁹⁰Y) (~3 dagen).

Eliminatie

Uit een ander onderzoek is gebleken dat 24 uur na intra-articulaire injectie van 3,7–37 MBq van yttrium(⁹⁰Y) 0,2% van de activiteit wordt teruggevonden in het bloed en 0,4 en 0,13% in respectievelijk de urine en feces.

Yttrium (⁹⁰Y) vervalst onder vorming van stabiel zirconium(⁹⁰Zr), waarvoor noch een therapeutisch noch een toxisch effect op het gewricht is gemeld.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische onderzoeken met ratten hebben aangetoond dat zich bij een enkelvoudige i.v. injectie van yttriumchloride in een dosis van 3 tot 5 mg/kg yttrium (5 tot 8 keer de totale hoeveelheid geïnjecteerde yttrium bij patiënten) geen mortaliteit bij de ratten optreedt. Dit geneesmiddel is niet bestemd voor regelmatige of continue toediening.

Toxiciteit bij herhaalde toediening van 0,03 mg/kg/dag gedurende 28 dagen bij ratten is niet waargenomen. Er zijn geen mutageniciteitsonderzoeken en langdurige carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor instelling van de pH)
Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden, met uitzondering van die welke genoemd in rubriek 4.2.

6.3. Houdbaarheid

15 dagen vanaf de datum van productie.

Nadat de eerste dosis is opgezogen bewaren in de koelkast (2°C–8°C) en binnen 24 uur gebruiken.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking.

Voor de bewaarcondities nadat de eerste dosis van het geneesmiddel is opgezogen, zie rubriek 6.3.

De opslag van Radiofarmaca moet in overeenstemming zijn met de nationale regelgeving omtrent radioactief materiaal.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Yttrium (^{90}Y) colloïdensuspensie CIS bio international is verpakt in kleurloze (type I) glazen flacons van 15 ml, afgesloten met een ETFE-gecoate chloorbutyl stop en een polypropyleen dop die aan een aluminium krimpkapsel is gelast. De flacon is geplaatst in een beschermende loden pot.

Verpakking: 1 multidosis flacon bevat afhankelijk van de 1 tot 15 mL.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radioactieve geneesmiddelen mogen alleen door daartoe bevoegde personen in een daartoe aangewezen klinische setting in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, toepassing, overbrenging en afvoer ervan vallen onder de voorschriften en/of de desbetreffende vergunningen van de bevoegde officiële instantie.

Radioactieve geneesmiddelen dienen op zodanige wijze te worden bereid dat aan de eisen van zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. De aangewezen aseptische voorzorgsmaatregelen moeten in acht worden genomen.

De toedieningsprocedures moeten zodanig worden uitgevoerd dat het risico van besmetting van het geneesmiddel en stralingsbesmetting voor de gebruikers zoveel mogelijk wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

Toediening van radiofarmaca levert voor anderen gevaar op wegens uitwendige straling of verontreiniging door morsen van urine, braken enz. Er moeten derhalve voorzorgsmaatregelen ter bescherming tegen straling worden getroffen overeenkomstig de nationale voorschriften.

Al het ongebruikte geneesmiddel en afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE 270076

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 20 december 2004

Datum van de laatste herziening: 17 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum Goedkeuring: 12/2024

11. DOSIMETRIE

De stralingsblootstelling kan worden geschat met behulp van onderstaande dosimetrietabel. De geschatte waarden voor stralingsblootstelling werden bepaald bij proefpersonen of gebaseerd op modelberekening (MIRD/ICRP 60, Monte Carlo-simulatie).

De in onderstaande tabel vermelde gegevens zijn berekend aan de hand van de volgende aannamen:

Aangenomen wordt dat een colloïdaal radiofarmacon uit de knie weglekt met de lymfe, dat het colloïd eerst naar de lymfeklieren in de lies wordt gevoerd en dat het via verdere lymfeklieren in de circulatie komt. Vervolgens wordt het snel opgenomen door het reticulo-endotheliale systeem.

De resultaten aangeduid met een asterisk (*) werden bepaald met gebruikmaking van MIRDDOSE 3.1 op basis van opname van de stralingsdosis door organen geschat voor het ongunstigste geval, d.w.z. met gebruikmaking van een verblijftijd $[(\text{fractie in orgaan} \times \text{halfwaardetijd}/\ln 2) \times \text{weggelekte fractie}]$ voor kleine colloïden (deeltjes <100 nm). De mediane waarde voor weggelekte activiteit van 1,8% wordt als basis aangehouden om de stralingsblootstelling als gevolg van weggelekte activiteit te schatten.

Voor de bijzonder gevoelige gonaden werd de dosis geabsorbeerde straling bepaald aan de hand van MIRDDOSE 3.1 en door toevoeging van gemeten waarden voor remstraling uit de behandelde knie en uit regionale lymfeklieren.

Tabel 1: De door organen geabsorbeerde stralingsdosis (mGy/MBq geïnjecteerd) en de effectieve dosis (mSv/MBq) na intra-articulaire injectie in het kniegewricht.

Orgaan/lichaamsdeel	Geabsorbeerde dosis per toegediende activiteit [mGy/MBq] Volwassenen
Synovia	700
Regionale lymfeklieren: bij weinig lekkage bij meer lekkage	3,1 8,2
Ovaria	0,0019*
Milt	0,0022*
Lever	0,328*
Milt	0,489*
Nieren	0,000634*
Botoppervlak (gehele lichaam)	0,0336*
Rode merg	0,0528*
Gehele lichaam	0,0121*
Effectieve dosis [mSv/MBq]	0,0380* mSv/MBq

De effectieve dosis na intra-articulaire toediening van een activiteit van 220 MBq bedraagt ongeveer 8,4 mSv (0,0380 mSv/MBq) voor een persoon van 70 kg.

De stralingsdoses voor specifieke organen, anders dan het te behandelen doelgewricht (in het kniegewricht), kan aanzienlijk worden beïnvloed door het ziekteproces geïnduceerde pathofysiologische veranderingen. Hierbij moet rekening worden gehouden bij toepassing van de volgende informatie.

Voor een toegediende activiteit van 220 MBq bedraagt de typische stralingsdosis voor het kniegewricht 154 Gy en de typische stralingsdoses voor de vitale organen zijn: gonaden: 0,5 mGy; regionale lymfeklieren met weinig lekkage: 682 mGy; regionale lymfeklieren met sterke lekkage: 1804 mGy; lever: 72 mGy; milt: 108 mGy; nieren: 0,14 mGy en rode merg: 11,6 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Gebruiksklaar geneesmiddel.

De verpakking, pH en activiteit moeten voor gebruik worden gecontroleerd.

De flacon mag nooit worden geopend en moet tijdens gebruik in de loden pot blijven. Het geneesmiddel moet na desinfectie van de stop aseptisch door de stop worden opgezogen met een gesteriliseerde naald en spuit voor eenmalig gebruik met de gepaste afscherming. Indien de flacon beschadigd is, mag het product niet gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel en afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) (www.fagg.be).

VOORWAARDEN VOOR INDELING VOOR DE AFLEVERING

Op medisch voorschrift.