

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CITRATE D'YTTRIUM (<sup>90</sup>Y) CIS bio international, 37-370 MBq/mL, suspension pour injection intra-articulaire**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Citrate d'yttrium (<sup>90</sup>Y) : 37 à 370 MBq/mL, à la date de calibration.

Ce produit ne contient pas de conservateur antimicrobien.

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

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

Excipient à effet notoire : sodium : 7,4 mg/mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour injection intra-articulaire.

La suspension injectable de citrate d'yttrium (<sup>90</sup>Y) CIS bio international est une suspension colloïdale, stérile, d'apparence blanc laiteux, de pH compris entre 5,5 et 7,5, dont la fraction non filtrable de la radioactivité totale est au moins égale à 85 % à la date de libération et au moins égale à 80 % à la date de péremption.

Le citrate d'yttrium (<sup>90</sup>Y) se présente sous forme d'une suspension colloïdale dans laquelle 50% des particules ont un diamètre moyen compris entre 3 µm et 6 µm (technique de diffraction laser).

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

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

Le citrate d'yttrium (<sup>90</sup>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

Les activités injectées sont habituellement de 185 à 220 MBq par articulation. Plusieurs synoviorthèses peuvent être effectuées simultanément ou successivement. En cas de rechute, une nouvelle injection de colloïde radioactif dans l'articulation peut être envisagée après un délai de 6 mois. La gamme d'activité recommandée lors de la répétition de ce traitement est de 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 par genou.

##### 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 uniquement par voie intra-articulaire.

Multidose.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament.

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 :

- Évacuation de tout épanchement articulaire.
- Injection intra-articulaire de la suspension colloïdale d'yttrium-90.
- Injection par la même voie d'un corticoïde (par exemple, 25 mg d'acétate de prednisolone ou 50 mg d'acétate d'hydrocortisone).
- Avant le retrait de l'aiguille, rinçage de celle-ci avec, soit du sérum physiologique, soit une solution de corticoïde pour éviter un reflux et une radionécrose cutanée.

Cette administration doit être suivie par une immobilisation du genou, le patient restant alité 2 à 3 jours afin de limiter la migration extra-articulaire du produit radiopharmaceutique.

### **4.3. Contre-indications**

- grossesse et allaitement.
- en cas d'arthrite infectieuse.
- en cas de rupture de kyste synovial.
- 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**

#### **Possibilité 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, notamment 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**

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

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.

#### **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**

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

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.

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 liées aux dangers pour l'environnement, voir rubrique 6.6.

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

Il est conseillé d'observer un délai de 8 jours après une injection locale de produits de contraste car ceux-ci contiennent généralement de l'EDTA ou d'autres agents chélatants qui peuvent déplacer l'yttrium de la forme colloïdale.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Femmes en âge de procréer**

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en âge de procréer, toute éventualité de grossesse doit être écartée, jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute (en cas d'aménorrhée, de cycle très irréguliers) d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes doivent être alors envisagées.

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'injection d'yttrium-90 est absolument contre indiquée pendant la grossesse, en raison du risque potentiel de migration du radiopharmaceutique hors de l'articulation, (voir rubrique 4.3).

#### **Allaitement**

Le citrate d'yttrium (<sup>90</sup>Y) est contre-indiqué durant l'allaitement maternel (voir rubrique 4.3).

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

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

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

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système Organe Classe (SOC) et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe	Fréquence : Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquence indéterminée : arthrite infectieuse
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Fréquence indéterminée : Leucémie myéloïde, lymphome.
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée : nécrose cutanée, trouble pigmentaire.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée : ostéonécrose, arthrite
Affections congénitales, familiales et génétiques	Fréquence indéterminée : Anomalie cytogénétique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : hyperthermie transitoire Fréquence indéterminée : douleur

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

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

Les infections articulaires secondaires à une synoviorthèse sont exceptionnelles.

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.

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

##### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## 4.9. Surdosage

Comme l'utilisation du citrate d'yttrium (<sup>90</sup>Y) CIS bio international est restreinte aux professionnels de santé, dûment formés, la probabilité d'un surdosage est très faible. Dans l'éventualité d'un surdosage, le même traitement qu'en cas de synovite radiogénique serait appliqué. Vu le taux très faible d'élimination physiologique du radionucléide par le corps, la dose délivrée ne peut être réduite. L'articulation est immobilisée et refroidie si nécessaire. Si un épanchement se forme, il ne doit être évacué que si les symptômes cliniques le nécessitent. 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.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage thérapeutique, agents anti-inflammatoires, composés contenant de l'Yttrium (<sup>90</sup>Y), code ATC : V10AA01.**

#### Mécanisme d'action

La période de l'yttrium-90 est de 64 heures. Ce radioélément émet un rayonnement β- d'énergie maximale 2,28 MeV, le parcours moyen est de 3,6 mm dans les tissus mous (maximum 11 mm), et de 2,8 mm dans le cartilage (maximum 8,5 mm).

Après injection intra-articulaire, les colloïdes radioactifs sont phagocytés par les cellules synoviales superficielles. Sous l'effet de l'irradiation, une nécrose de la couche synoviale superficielle est observée dès le premier jour. Après une période de plusieurs mois, la fibrose de la synoviale devient apparente avec diminution, dans les tissus inflammatoires infiltrés, de la taille et du nombre des franges synoviales, ainsi que de l'épaisseur des couches voisines. Néanmoins, des zones d'inflammation peuvent persister, conduisant à la reconstitution d'une néo-synoviale, avec ou sans persistance d'une synovite atténuée.

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

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

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

Une migration éventuelle du citrate d'yttrium de l'articulation vers les ganglions lymphatiques régionaux, et donc l'éventualité d'exposition des lymphocytes et du foie aux radiations, peut être liée à la mise en mouvement 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 (~3 jours).

#### Élimination

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

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

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

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

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

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**

Solution de chlorure de sodium.

### **6.2. Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 4.2.

### **6.3. Durée de conservation**

15 jours après la date de fabrication.

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

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

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine.

Pour les conditions de conservation du médicament après le premier prélèvement, voir la rubrique 6.3.

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

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 15 mL, en verre, incolore, type I de la Pharmacopée Européenne, fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par une capsule métallique. Le flacon serti et scellé 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 de manipulation**

#### **Mises en garde générales**

La réception, l'utilisation et l'administration des radiopharmaceutiques ne peuvent être effectuées que par des personnes autorisées dans des locaux spécialement équipés et habilités. Leur réception, stockage, utilisation, transfert et élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et aux autorisations appropriées des autorités nationales ou locales compétentes.

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

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

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

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**CIS bio international**

R.N. 306 - SACLAY

B.P. 32

91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- CIP 559 967 - 4 ou 34009 559 967 4 3 : 37 à 5550 MBq en flacon (verre).

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 31 juillet 1996

Date de dernier renouvellement : 31 juillet 2011

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

03 juillet 2017

## **11. DOSIMETRIE**

L'exposition aux rayonnements peut être estimée à l'aide de la table de dosimétrie ci-dessous. Les valeurs estimées d'exposition aux rayonnements ont été déterminées chez des êtres humains ou basées sur le calcul modélisé (MIRD/ICPR60/simulation Monté Carlo).

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

Il est supposé que 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 fuite] pour les colloïdes de petite taille (particules <100 nm). La valeur médiane de 1,8% de fuite est utilisée pour estimer l'exposition aux radiations dues à l'activité de fuite.

Pour les gonades, 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

<b>Organes</b>	<b>Dose absorbée par unité d'activité injectée (mGy/MBq)</b>
Tissu synovial	700
Ganglions lymphatiques régionaux :	
avec un faible taux de migration (1,8 %)	3,1
avec un taux de migration plus élevé (4,8%)	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
<b>Dose efficace (mSv/MBq)</b>	<b>0,0380 mSv/MBq</b>

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 organe critiques sont : testicules : 0,48 mGy ; ovaires: 0,42mGy; ganglions lymphatiques régionaux en cas de faible taux de migration extra-articulaire: 682 mGy; ganglions lymphatiques régionaux en cas de tau e migration extra-articulaire plus élevé : 1804 mGy ; foie: 72,2mGy ; rate : 107,6 mGy ; reins : 0,14 mGy.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Produit prêt à l'emploi.

Les précautions appropriées d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées.

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

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

Le flacon ne doit jamais être ouvert.

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

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM.

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du code de la Santé Publique.