

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citrato de ytrio (⁹⁰Y) coloidal CIS bio international 37-370 MBq/ml suspensión inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene entre 37 a 370 MBq de Citrato de ytrio (⁹⁰Y) en la fecha y hora de calibración.

Un vial contiene entre 37 y 3700 MBq en la fecha y hora de calibración.

El ytrio-90 decae a zirconio-90 estable con un periodo de semidesintegración de 64 horas, mediante emisión de radiación beta pura con una energía beta máxima de 2,28 MeV.

Excipiente(s) con efecto conocido

Sodio: 7,4 mg/mL.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Suspensión estéril coloidal, de aspecto blanco lechoso, de pH comprendido entre 5,5 y 7,5 en la que la fracción no filtrable de la radiactividad total es al menos igual al 85 % en la fecha de liberación, y al menos igual al 80 % en la fecha de caducidad.

El citrato de ytrio (⁹⁰Y) se presenta en forma de suspensión coloidal en la que el 50% de las partículas tienen un diámetro medio comprendido entre 3 µm y 6 µm (Técnica de Difracción Laser).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El citrato de ytrio (⁹⁰Y) está indicado en adultos para irradiación terapéutica de la hipertrofia sinovial de la articulación de la rodilla (sinoviortesis radioisotópica) principalmente para monoartritis u oligoartritis en enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, especialmente la poliartritis reumatoide.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y pacientes de edad avanzadaLas actividades inyectadas son habitualmente de 185 a 222 MBq por articulación. Pueden realizarse varias sinoviortesis radioisotópicas de forma simultánea o sucesiva. En caso de recidiva puede reinyectarse este radiofármaco en la articulación tras un periodo de 6 meses.

El rango de actividad recomendado para el retratamiento es de 111-222 MBq.

Tras dos radiosinovioartesis sin éxito en una misma articulación, no debe repetirse este tratamiento.

La actividad anual no debe exceder de 444 MBq por rodilla.

Población pediátrica

- No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del citrato de ytrio (⁹⁰Y) coloidal en niños y adolescentes. En la medida de lo posible debe evitarse su administración en los niños durante el crecimiento óseo.

Ningún dato disponible.

Forma de administración

El citrato de ytrio (⁹⁰Y) coloidal CIS bio international debe ser administrado exclusivamente por vía intraarticular como una dosis única.

Vial multidosis

El producto está listo para su uso y no debe diluirse antes de su administración.

El procedimiento recomendado para la inyección intraarticular es el siguiente:

- Evacuación de cualquier derrame articular
- Inyección estrictamente intraarticular de la suspensión coloidal de ytrio-90
- Inyección por la misma vía de un corticoide (p. ej., 25 mg de acetato de prednisolona o 50 mg de acetato de hidrocortisona)
- Lavar la aguja antes de su retirada con suero salino o solución de corticoide para evitar el reflujo y la radionecrosis cutánea.

Tras la administración de este medicamento se recomienda inmovilización absoluta de la rodilla, con reposo en cama durante 2 ó 3 días, para reducir la migración extraarticular del radiofármaco.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Infecciones localizadas o alteraciones cutáneas en el área de inyección.
- Artritis séptica

Rotura de quistes sinoviales .

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Posibles reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Si se produce una reacción de hipersensibilidad o anafiláctica, la administración del medicamento debe suspenderse inmediatamente e iniciar un tratamiento intravenoso, si fuera necesario. Para permitir una acción inmediata en caso de urgencia, los medicamentos y equipos necesarios como el tubo endotraqueal y el respirador, deberán estar disponibles inmediatamente.

Justificación del balance beneficio/riesgo individual

La exposición a la radiación en cada paciente debe justificarse por el beneficio probable. La actividad administrada debe ser en todo caso la más baja que permita obtener razonablemente la información terapéutica requerida.

Población pediátrica

Para más información sobre el uso en población pediátrica, ver sección 4.2. Pacientes en edad fértil

En caso de pacientes en edad fértil, sólo debe administrarse en casos excepcionales bien justificados, y después de una evaluación cuidadosa del balance riesgo-beneficio y tras considerar el uso de alternativas no radiactivas.

Preparación del paciente

En las mujeres en edad fértil, la anticoncepción eficaz debe continuar durante varios meses después del tratamiento.

Después del procedimiento

El procedimiento de inyección debe ser seguido por la inmovilización de la rodilla del paciente, con reposo en cama durante 2 o 3 días, para reducir la migración extra-articular del radiofármaco.

Advertencias específicas

En caso de quiste poplíteo, es aconsejable excluir cualquier riesgo de ruptura (y posterior liberación de radioactividad) mediante un método de diagnóstico apropiado, ultrasonido o artrografía, por ejemplo. Si se realiza una artrografía, debe respetarse un plazo de al menos 8 días antes de proceder a la radiosinoviotesis. Cuando hay inestabilidad articular grave en la rodilla, destrucción evidente de tejido óseo o articulaciones anquilosadas, la administración solo debe tener lugar en circunstancias excepcionales, y debe realizarse con un cuidado extremo. También deben tomarse precauciones en casos de pérdida significativa de cartílago articular.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, prácticamente no contiene sodio.

Para consultar las precauciones relativas al riesgo medioambiental, ver sección 6.6.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se recomienda observar un margen de 8 días después de una inyección local de agentes de contraste de rayos –X porque éstos generalmente contienen EDTA, u otros agentes quelantes, que pueden desplazar al ytrio de la forma coloidal.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Cuando se pretende administrar un radiofármaco a una mujer en edad fértil es importante determinar si está embarazada o no. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse que está embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre su posible embarazo (si la mujer ha perdido el período, o si es muy irregular, etc.) debe ofrecerse al paciente el empleo de técnicas alternativas sin radiaciones ionizantes (si las hubiese).

Sin embargo, si la sinoviotesis radioisotópica resulta indispensable en una mujer en edad fértil, es imprescindible el uso de un método contraceptivo eficaz que debe prolongarse varios meses después del tratamiento.

Embarazo

Debido al riesgo potencial de migración del radiofármaco fuera de la articulación, la inyección de citrato de ytrio (90Y) está absolutamente contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

El citrato de ytrio (90Y) está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Antes de administrar este medicamento a una madre que está amamantando a su hijo/a debe considerarse la posibilidad de retrasar razonablemente el procedimiento hasta que la madre haya suspendido la lactancia. Si el tratamiento no se puede retrasar, aconsejaremos a la mujer que suspenda la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto que pudiera tener la administración del citrato de ytrio (90Y) coloidal en la fertilidad.

En la medida de lo posible debe evitarse la administración de este medicamento durante la edad fértil.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos de este radiofármaco sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La exposición a las radiaciones ionizantes está vinculada a la inducción de cáncer y a un potencial desarrollo de defectos hereditarios.

La dosis de radiación resultante de la irradiación terapéutica puede aumentar la incidencia de cáncer o de mutaciones. En todos los casos es necesario asegurar que los riesgos de la radiación son inferiores a los de la propia enfermedad.

La dosis efectiva es de 8,44 mSv cuando se administra la actividad máxima recomendada de 222 MBq.

Resumen tabulado de reacciones adversas: La siguiente tabla presenta cómo se reflejan las frecuencias en esta sección :

Muy frecuentes	($\geq 1/10$)
Frecuentes	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes	($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
Raras	($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)
Muy raras	($< 1/10,000$)
Frecuencia conocida	no (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Lista tabulada de las reacciones adversas clasificadas por grupos y sistemas (SOC) según MedDRA, con su frecuencia indicada.

Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Artritis infecciosa	Muy raras
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Leucemia mieloide Linfoma	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrosis de la piel Trastorno de la pigmentación	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Osteonecrosis	Frecuencia no conocida
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Anomalía citogenética	Muy raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Frecuentes
	Dolor Inflamación	Poco frecuentes

Reacciones adversas

En alrededor del 2 % de los casos se puede observar una reacción febril transitoria durante las 24 horas siguientes a la sinoviortesis radioisotópica.

Se han observado algunos casos de reacciones alérgicas.

La inyección de coloide radiactivo puede ser dolorosa en algunos casos.

Varias horas o días después de la sinoviortesis radioisotópica puede producirse una inflamación llamativa en la articulación, que puede tratarse con analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos.

Tras la sinoviortesis radioisotópica es poco frecuente que se produzca necrosis cutánea y pigmentación dermoepidérmica negra. Esta reacción adversa puede aparecer tras el reflujo del producto a través de la aguja, o si la inyección se administra demasiado cerca de una rotura de la articulación debido a una biopsia sinovial o a una artroscopia.

Las infecciones de la articulación secundaria a una sinovectomía por radiación son excepcionales.

Se han comunicado casos de osteonecrosis de rodilla.

Riesgo cancerígeno y leucemógeno

La frecuencia de aberraciones cromosómicas sirve como indicador cuantitativo de daño celular y se correlaciona, en ciertas condiciones, con la dosis aplicada. Sin embargo, investigaciones especiales de aberraciones cromosómicas en linfocitos periféricos no han revelado ningún aumento significativo en la cantidad de cromosomas dicéntricos (aberraciones cromosómicas relacionadas con la radiación) como resultado de la radiación por sinovectomía isotópica con citrato de ytrio (⁹⁰Y).

Tras el tratamiento de más de 20.000 articulaciones, efectuadas durante un período de hasta 20 años, no se ha evidenciado más que un caso de leucemia mieloide crónica y un solo caso de

linfoma inguinal maligno. Sin embargo, no se ha establecido la relación de estas patologías con la sinoviortesis radioisotópica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Como el uso de citrato de ytrio (^{90}Y) coloidal está restringido a profesionales sanitarios debidamente entrenados, la probabilidad de sobredosis es muy baja. No obstante, si se produce una sobredosis debe aplicarse el mismo tratamiento normalmente aplicado en la sinovitis radiogénica. Dada la baja tasa de eliminación del radionucleido del cuerpo, no puede reducirse la dosis especificada. La articulación es inmovilizada y enfriada si fuese necesario. Si se forma una efusión, sólo debe ser punzada si los síntomas lo hacen necesario. Sólo se requiere la inyección intraarticular de un corticoide en caso de que sea difícil tratar los síntomas. La acumulación extraarticular de emisor beta puede producir radionecrosis, que debe tratarse inmediatamente mediante la inyección de corticoides alrededor del área afectada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: radiofármacos terapéuticos; Agentes antiinflamatorios: Ytrio (^{90}Y) compuestos: Citrato de ytrio (^{90}Y) coloidal código ATC: V10AA01.

Mecanismo de acción

El ytrio (^{90}Y) es un radionucleido con un periodo de semidesintegración de 2,7 días que emite radiación β con una energía máxima de 2,2 MeV, y con un recorrido medio de 3,6 mm en los tejidos blandos (máximo de 11 mm) y un recorrido medio en el cartílago de 2,8 mm (máximo de 8,5 mm).

Tras la inyección intraarticular, los coloides radiactivos son fagocitados por las células sinoviales superficiales. Desde el primer día se observa necrosis de la capa sinovial superficial debido a la irradiación. La fibrosis sinovial es evidente tras un período de varios meses, con reducción de los infiltrados inflamatorios, del tamaño y del número de pliegues sinoviales y del espesor de la capa subyacente. Sin embargo, pueden persistir zonas de sinovitis que provoquen la regeneración de una neomembrana sinovial, con o sin sinovitis atenuada persistente. Esta evolución histológica transcurre paralelamente a la resolución gradual de los signos clínicos de inflamación articular. No se conoce bien el mecanismo de acción del radiocoloide en los derrames malignos.

Eficacia clínica

La eficacia de estas sustancias puede obedecer a su efecto letal sobre las células malignas flotantes libres. También se ha sugerido que su efecto beneficioso puede ser el resultado de la irradiación de las siembras en la superficie serosa maligna o del efecto de específica radiación sobre las superficies mesoteliales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El producto se administra en forma de una dosis intraarticular única. Se ha estudiado en conejos la distribución y la difusión del radionucleido desde su lugar de acción: siete días después de la inyección de 0,59 MBq de ytrio (^{88}Y) (isótopo elegido por su radiación gamma, que aumenta la precisión del contaje), se demostró que entre el 87 y 100 % del ytrio inyectado se recuperaba en la articulación.

La autorradiografía muestra una distribución uniforme en la membrana sinovial. En la artritis experimental, el 25 % de la actividad administrada se recuperó en el líquido sinovial a los 40 minutos después de la inyección intraarticular de 0,37 MBq de ytrio (^{90}Y).

Un posible derrame de la articulación, y por tanto la posibilidad de exponer los ganglios linfáticos regionales y el hígado a la radiación, puede depender del movimiento de la articulación. Por tanto, se recomienda la inmovilización de la articulación tratada durante un período de semidesintegración del ytrio (^{90}Y) (unos 3 días).

Eliminación

Otro estudio demostró que 24 horas después de la inyección intraarticular de 3,7 a 37 MBq de ytrio (^{90}Y), el 0,2 % de la actividad se recuperaba en la sangre, y el 0,4 % y el 1,3 % en orina y heces respectivamente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios toxicológicos con ratas han demostrado que con una inyección intravenosa de cloruro de ytrio de 3 a 5 mg/kg de ytrio (5 a 8 veces la cantidad total de ytrio en pacientes) no se produjo ninguna muerte.

No se observó toxicidad con la administración repetida de 0,03 mg/kg/día durante 28 días en ratas.

Este medicamento no está indicado para una administración continua o regular.

No se han realizado estudios de mutagenicidad ni de carcinogenicidad a largo plazo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Solución de cloruro de sodio.

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección 4.2

6.3 Periodo de validez

15 días a partir de la fecha y hora de fabricación. La fecha y hora de caducidad se indican en el embalaje exterior y en cada envase.

Después de la primera extracción, conservar el producto en nevera (2°C - 8°C) y usar en las 24 horas siguientes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original.

Para las condiciones de conservación del medicamento tras la primera extracción, ver sección 6.3.

El almacenamiento de radiofármacos se realizará conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial multidosis de 15 ml de vidrio neutro tipo I de la Ph.Eur., sellados con tapón de goma de clorobutilo y sobresello de aluminio.

Contenido del envase: 1 vial multidosis de 1 a 10 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Advertencias generales

Los radiofármacos sólo pueden ser recibidos, utilizados y administrados por personas autorizadas en instalaciones clínicas especiales. Su recepción, conservación, uso, transporte y eliminación están sometidos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales locales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Es obligatorio tomar las precauciones asépticas apropiadas.

Antes de su uso debe verificarse el envase, el pH y medir la actividad.

El envase no debe abrirse. Tras desinfectarse el tapón, la suspensión debe extraerse a través del tapón utilizando una jeringa de un solo uso con blindaje protector adecuado y aguja estéril de un solo uso.

Si la integridad del vial se ve comprometida, no debe usarse el medicamento.

La administración debe realizarse de modo que se minimice el riesgo de contaminación del medicamento y de irradiación de los operadores. Es obligatorio utilizar un blindaje adecuado.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse las medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CIS bio internacional
RN 306 - Saclay
B.P. 32 F-91 192 Gif sur Yvette
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75966

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Mayo 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2018

DOSIMETRÍA

La exposición a la radiación puede ser estimada con la ayuda de la siguiente tabla de dosimetría. Los valores estimados de exposición a la radiación se determinaron en sujetos humanos basándose en un modelo de cálculo (MIRD / ICRP 60, la simulación de Monte Carlo).

Los datos enumerados en la tabla de abajo se calcularon según los supuestos siguientes: Se asume que la migración del radiofármaco coloidal fuera de la rodilla ocurre a través de la linfa, que el coloide es transportado primeramente a los ganglios linfáticos inguinales, y que pasa vía ganglios linfáticos más distales a la circulación, siendo entonces captado rápidamente por el sistema reticuloendotelial.

Los resultados marcados con un asterisco (*) fueron determinados usando el MIRDOSE 3.1 en base a la captación por los órganos de la dosis de radiación estimada en el caso más desfavorable, es decir, usando el tiempo de permanencia [(fracción en el órgano x periodo de semidesintegración/ $\ln 2$) x fracción de migración] para los coloides pequeños (partículas <100 nm). El valor mediano de migración de actividad de un 1,8% se toma como base para estimar la exposición a la radiación debido a la migración de la actividad.

Para las gónadas, particularmente sensibles, la dosis de la radiación absorbida fue determinada usando el MIRDOSE 3.1 y agregando los valores medidos del Bremsstrahlung de la rodilla tratada y de los ganglios linfáticos regionales.

Tabla 1: Dosis de radiación absorbida por los órganos (mGy/MBq inyectado) y dosis efectiva (mSv/MBq inyectado) tras inyección intraarticular en la rodilla.

Exposición a la radiación tras inyección intraarticular en la rodilla (mGy/MBq)	
Órgano	Adulto
Tejido Sinovial	700
Ganglios linfáticos regionales: con tasa de migración baja	3,1
con tasa de migración alta	8,2
Testículos	0,0022
Ovarios	0,0019
Hígado	0,328*
Bazo	0,489*
Riñones	0,000634*
Superficie ósea (cuerpo entero)	0,0336*
Médula ósea	0,0528
Cuerpo entero	0,0121*
Dosis efectiva (mSv/MBq)	0,0380

La dosis efectiva resultante de la administración intraarticular de una actividad de 222 MBq a un adulto que pesa 70 kg es de aproximadamente 8,44 mSv.

La dosis de radiación a órganos específicos, que pueden no ser la articulación objeto de terapia (articulación de la rodilla), puede estar influenciada significativamente por los cambios fisiopatológicos inducidos por el proceso de la enfermedad. Esto debe ser tenido en cuenta cuando se use la siguiente información.

Con una actividad administrada de 222 MBq, la dosis de radiación en el órgano diana (la articulación de la rodilla) es de 155,4 Gy y las dosis de radiación típicas en los órganos críticos son: Testículos; 0,49 mGy; ovarios 0,42 mGy; Ganglios linfáticos regionales en caso de baja tasa de migración extraarticular: 688,2 mGy, Ganglios linfáticos regionales en caso de tasa de migración extraarticular más alta: 1820,4 mGy; hígado: 72,8 mGy; bazo: 108,6 mGy; riñones : 0,14 mGy.

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Producto listo para su uso

Las extracciones deben realizarse en condiciones asépticas.

El envase no debe abrirse. Tras desinfectarse el tapón, la suspensión debe extraerse a través del tapón utilizando una jeringa de un solo uso con blindaje protector adecuado y agujas estériles de un solo uso.

El producto no debe ser usado si la integridad de este vial se encuentra comprometida. Antes de su uso debe verificarse el envase, el pH y medir la actividad.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (<http://www.aemps.gob.es>)