

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Citrato de ytrio (⁹⁰Y) coloidal CIS bio international 150 - 370 MBq/ml suspensión inyectable
Referencia: YMM-1

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Citrato de ytrio (⁹⁰Y)..... 150 a 370 MBq/ml en la fecha y hora de calibración.

Este producto no contiene conservantes antimicrobianos.

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 2,25 MeV.

La fracción coloidal se compone de partículas con tamaño medio entre 3 µm y 6 µm (Técnica de Difracción Laser).

Para lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión coloidal para inyección local.

La suspensión inyectable de citrato de ytrio (⁹⁰Y) CIS bio international es una suspensión estéril, 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.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

Administración intraarticular

Las 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 inyecciones fallidas no debe aplicarse un tratamiento de sinovectomía por radiación. La actividad anual no debe exceder de 444 MBq.

Modo de administración

El citrato de ytrio (^{90}Y) coloidal CIS bio international debe ser administrado exclusivamente por vía intraarticular.

Administración intraarticular

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 reflujó y la radionecrosis cutánea.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de citrato de ytrio (^{90}Y) coloidal CIS bio international en niños y adolescentes.

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

Contraindicaciones absolutas:

- Embarazo o lactancia
- En caso de artritis séptica
- En caso de rotura de quistes poplíteos
- Si hay infecciones localizadas o alteraciones en las condiciones de la piel en el área de inyección.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si se producen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, debe suspenderse inmediatamente la administración del medicamento y comenzarse un tratamiento por vía intravenosa, si es preciso. Para permitir la actuación inmediata en urgencias, es preciso poder disponer inmediatamente de los medicamentos y el equipo necesarios, como una cánula endotraqueal y un respirador.

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada por el beneficio esperado. La actividad administrada debe corresponder a la menor dosis de radiación posible que sea compatible con el resultado terapéutico esperado.

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal cualificado, que esté debidamente autorizado para el uso y manipulación de radionucleidos, en centros asistenciales autorizados.

Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos destinados a la administración a pacientes deben ser preparados por el usuario de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación y Uso de Radiofármacos.

Sólo se permite la administración de citrato de ytrio (^{90}Y) coloidal en niños y jóvenes en edad de crecimiento en ciertos casos bien fundados y excepcionales.

Este medicamento no debe administrarse al paciente antes del final de la fase reproductiva. En caso de que aún esté en edad reproductiva, sólo debe administrarse en casos excepcionales bien fundados, y después de una consideración cuidadosa del balance riesgo-beneficio y del uso de alternativas no radiactivas.

Si hay riesgo de rotura de un quiste poplíteo, deben aplicarse los medios diagnósticos adecuados (ej.: ecografía) para descartar esta posibilidad.

La aplicación solo debe tener lugar en circunstancias excepcionales, y entonces con un cuidado extremo, cuando hay inestabilidad articular grave en la rodilla, destrucción evidente de tejido óseo o articulaciones anquilosadas. También deben tomarse precauciones en casos de pérdida significativa de cartílago en la articulación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Del citrato de ytrio coloidal puede liberarse ytrio (^{90}Y) después de una interacción local con agentes de contraste de rayos-X que contienen EDTA u otros agentes quelantes.

En el caso de medios de contraste conteniendo EDTA u otros agentes quelantes, el riesgo de una interacción pertinente con ytrio (^{90}Y) está determinado sobre todo por la tasa de eliminación del agente de contraste. Monoméricos medios de contraste iónicos de alta osmolaridad y no iónicos de baja osmolaridad se eliminan de una sana articulación con una semivida entre 30 y 60 minutos.

Este tiempo puede ser incluso más corto en el caso de articulaciones reumáticas. No obstante, para eliminar el riesgo de interacción se recomienda un amplio margen de seguridad de 8 horas entre la administración de un medio de contraste de rayos-X y el citrato de ytrio (^{90}Y) coloidal.

Dada la baja tasa de eliminación de los agentes de contraste diméricos no iónicos conteniendo EDTA u otros agentes quelantes, debe observarse un margen de seguridad de 3 días.

4.6 Embarazo y lactancia

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

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 sinoviortesis 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.

El tratamiento con citrato de ytrio (^{90}Y) está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y utilizar máquinas no han sido estudiados.

4.8 Reacciones adversas

La exposición a las radiaciones ionizantes está vinculada a la inducción de cáncer y aun 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 siguiente tabla presenta cómo se reflejan las frecuencias en esta sección (Convención de frecuencias MedDRA):

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 no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se clasifican en la siguiente tabla de acuerdo con la Clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Lista tabulada de las reacciones adversas clasificadas según MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) Clasificación de órganos del sistema (SOC) con su frecuencia indicada.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Artritis infecciosa	Muy raras
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Leucemia mieloide	Muy raras
	Linfoma	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrosis de la piel	Poco frecuentes
	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	Poco frecuentes
	Inflamación	Poco frecuentes

Reacciones adversas

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

Se han observado algunos casos de reacciones alérgicas (hipersensibilidad).

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

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

Tras la sinoviortesis radioisotópica es poco frecuente que se produzca necrosis cutánea (necrosis de la piel) y pigmentación dermoepidérmica negra (trastorno de la pigmentación). 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 (artritis infecciosa) de la articulación secundaria después de una sinovectomía por radiación son excepcionales.

Se han comunicado casos de osteonecrosis de rodilla.

Riesgo cancerígeno y leucemógeno

La frecuencia de aberraciones cromosómicas (anormalidad citogénica) 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 (^{90}Y).

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 (leucemia mieloide) y un solo caso de linfoma inguinal maligno (linfoma). Sin embargo, no se ha establecido la relación de estas patologías con la sinoviortesis radioisotópica.

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; código ATC: V10AA01.

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 reconstitución 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. 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 radiación específico sobre las superficies mesoteliales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 (isótopo elegido por su radiación gamma, que aumenta la precisión del conteo), se demostró que entre el 87 y 100 % del ytrio inyectado se recuperaba en la articulación.

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

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.

Un posible derrame de la articulación en los ganglios linfáticos regionales, y por tanto la posibilidad de exponer los ganglios linfáticos 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 semiperíodo del ytrio-90 (unos 3 días).

El ytrio (^{90}Y) decae a zirconio (^{90}Zr) estable, por lo que no se ha informado de ningún efecto terapéutico ni tóxico en la articulación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios toxicológicos con ratas han demostrado que con una inyección IV 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.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio, hidróxido de sodio y agua para inyecciones.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Antes de abrir el envase por primera vez, el periodo de validez es de 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.

El periodo de validez máximo después de abrir el envase por primera vez es de 8 horas.

El producto no debe utilizarse después de la fecha y hora de caducidad indicadas en la etiqueta.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Una vez abierto el envase, el producto debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C).

El almacenamiento debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Citrato de ytrio (⁹⁰Y) coloidal CIS bio international se suministra en viales multidosis de 15 ml de vidrio neutro tipo I de la Ph.Eur., sellados con tapón de goma de clorobutilo y sobresello de aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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 material 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

Fabricante y Titular:

CIS bio international
RN 306 – Saclay
BP 32
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

País específico

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

País específico

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2013

11. DOSIMETRÍA

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 o basado en un modelo de cálculo (MIRD / ICRP 60, la simulación de Monte Carlo).
Tabla 1: Dosis de radiación absorbida por los órganos (mGy/MBq inyectado) y dosis efectiva (mSv/MBq inyectado)

Exposición a la radiación (mGy/MBq) tras inyección intraarticular en la rodilla	
Sinovia	700
Ganglios linfáticos regionales: con bajo escape con alto escape	3,1 8,2
Gónadas	0,0022
Hígado	0,328
Bazo	0,489
Riñones	0,000634
Superficie ósea (cuerpo entero)	0,0336
Cuerpo entero	0,0121
Dosis efectiva	0,0380 mSv/MBq

La dosis efectiva resultante de la administración intraarticular de una actividad de 222 MBq es 8,44 mSv aproximadamente (0,038 mSv/MBq) para un individuo de 70 kg.

12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

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

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 aguja estéril de un solo uso.