

## **Fachinformation**

### **[<sup>169</sup>Er]Erbiumcitrat CIS bio international,**

Kolloidale Suspension zu lokalen Injektion

### **(ERMM-1)**

## **Zusammensetzung**

Ein Milliliter der kolloidalen Suspension enthält:

### *Wirkstoff:*

Erbii [<sup>169</sup>Er] Citras 111 MBq zum Kalibrierungszeitpunkt.

### *Hilfsstoffe:*

Natrii chloridum 6 mg

Aqua q.s. ad suspensionem par 1 ml

## **Galenische Form, Spezifikationen und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Sterile kolloidale Suspension ohne Konservierungsmittel.

Die Radioaktivität aufgrund der hauptsächlich Gamma emittierenden Verunreinigungen beträgt zum Kalibrierungszeitpunkt maximal 0.38% der gesamten Radioaktivität.

Mittlere Teilchengrösse	Die mittlere Teilchengrösse liegt zwischen 3 µm und 6 µm (Laser Diffraktion Technologie)
Gehalt an löslichen Komplexen	≤1 %
pH	5,5 -7,5
Zeitpunkt der Kalibrierung	siehe Lieferschein und Fläschchenetikette
Verfalldatum	18 Tage nach dem Herstellungsdatum. Siehe Verfalldatum auf der Etikette.
Wirkstoffgehalt pro 1 ml:	
Erbiumcitrat [ <sup>169</sup> Er]	111 MBq zum Kalibrierungszeitpunkt

## **Indikationen / Anwendungsmöglichkeiten**

Synoviorthese der kleinen Gelenke bei Patienten, die auf eine lokale Behandlung mit Glukokortikoiden nicht ansprechen, insbesondere bei Mono- und Oligoarthritis im Rahmen chronisch entzündlicher rheumatischer Erkrankungen (vor allem rheumatoider Polyarthritis) der kleinen Gelenke an Händen und Füssen.

## **Dosierung / Anwendung**

### *Streng intra-artikuläre Verabreichung*

Die verabreichte Aktivität beträgt im Allgemeinen:

- 18,5 bis 37 MBq für Metacarpophalangealgelenke und Metatarsophalangealgelenke.
- 9,25 bis 18,5 MBq für Interphalangealgelenke.
- 18,5 bis 74 MBq für Trapeziometacarpalgelenke.

Es ist möglich, mehrere Synoviorthesen gleichzeitig oder hintereinander durchzuführen, sofern eine Gesamtdosis von 555 Mbq (15 mCi) beim einzelnen Patienten nicht überschritten wird.

Bei ungenügender oder fehlender Wirksamkeit kommt eine erneute Injektion nicht vor Ablauf von mindestens 6 Monaten in Betracht.

### *Anweisungen für die Handhabung des Arzneimittels*

Die üblichen Vorsichtsmassnahmen in Bezug auf Sterilität und Schutz vor Radioaktivität sind einzuhalten.

Vor der Anwendung müssen die Verpackung, der pH-Wert sowie die Radioaktivität kontrolliert werden. Jedoch kann die Aktivität einer Lösung eines beta-strahlenden Radioisotops geringer Energie wie Erbium-169 nicht mit Hilfe einer in der Nuklearmedizin normalerweise verwendeten Ionisationskammer gemessen werden, da die Metallhülle dieser Kammern das Durchdringen der Betapartikel von geringer Energie nicht zulässt. Deshalb ist das Resultat der Messung der Aktivität einer Probe von Erbiumcitrat [<sup>169</sup>Er] CIS bio international, die auch sehr geringe Mengen von gammastrahlenden Verunreinigungen enthält, mittels eines konventionellen Aktivimeters nicht zuverlässig.

Im Gegensatz dazu ist der auf den Etiketten der Aussenverpackung angegebene Wert der Volumenaktivität ein sicherer Wert, weil er mittels Liquid-Szintillation gemessen wurde, welche die Methode der Wahl für eine präzise Messung der betastrahlenden Radionuklide ist.

Für die Zerfallstabelle von Erbium-169, siehe Kapitel "Eigenschaften/Wirkungen".

Der entnommene Anteil der ursprünglichen Aktivität kann mittels Subtraktion der Aktivität des Fläschchens vor und nach der Entnahme ermittelt werden, jedoch nur wenn die dafür benützte Messkammer ein ausreichendes Signal für Erbium-169 liefern kann; das heisst, wenn das Signal signifikant höher ist als das Geräusch im Hintergrund.

Folgendes Vorgehen wird empfohlen:

1. Messung der totalen Aktivität des Fläschchens
2. Entnahme des benötigten Volumens entsprechend der auf der Etiketle deklarierten Aktivität
3. Messung der Restaktivität im Fläschchen

Das Fläschchen darf nie geöffnet und muss innerhalb der Bleiabschirmung aufbewahrt werden.

Die benötigte Aktivität muss nach Desinfektion des Stopfens aseptisch mit Hilfe einer Spritze und einer Einwegnadel durch den Stopfen hindurch entnommen werden.

Da das Präparat kein Konservierungsmittel enthält, sind alle Dosen aus demselben Mehrdosenfläschchen am gleichen Tag zu entnehmen. Nach der ersten Entnahme muss das Fläschchen zwischen +2 und +8°C gelagert werden.

#### *Anwendungsweise*

Die Injektion muss streng intra-artikulär erfolgen, um eine Radionekrose durch Rückfliessen des radioaktiven Produkts aus der Punktionsstelle zu vermeiden. Eine arthrographische Kontrolle sowie streng aseptische Bedingungen sind unerlässlich.

Es wird empfohlen, die Injektion wie folgt vorzunehmen:

- Vollständige Entleerung eines etwa vorhandenen Gelenkergusses.
- Lokalanästhesie, z.B. mit 1% oder 2% Xylocain.
- Intra-artikuläre Injektion der kolloidalen Suspension von [<sup>169</sup>Er]Erbiumcitrat - ERMM-1.
- Vor dem Zurückziehen der Kanüle injiziert man ein wasserlösliches Glukokortikoid (z.B. Kortisonacetat oder Prednisolonacetat) ins Gelenk, um die lokale Entzündung und synoviale Permeabilität zu verringern und gleichzeitig die Kanüle zu spülen, damit es nicht zum Rückfliessen des radioaktiven Produkts und lokaler Radionekrose kommt. Das Spülen der Kanüle kann auch mit physiologischem Serum erfolgen. Für die Dosierung des Kortikosteroids ist die Fachinformation des verwendeten Präparats massgeblich.

- Um die extra-artikuläre Diffusion des Isotops zu begrenzen, erfolgt eine Ruhigstellung des Gelenks während 3 Tagen und zwar an der oberen Gliedmasse durch Schienung und an der unteren Gliedmasse mittels Bettruhe.

Erfolgte die intra-artikuläre Injektion unter guten Bedingungen, so überschreitet der Anteil der Gesamtdosis, welcher in den extra-artikulären Raum diffundiert, 2-3% nicht (siehe *"Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen"*).

### Dosimetrie

Die dosimetrischen Daten wurden im Rahmen von klinischen Studien ermittelt.

Ausserhalb des Synovialgewebes als Zielorgan erhalten die regionalen Lymphknoten die höchste Strahlendosis; sie wird durch Ruhigstellung des Gelenks beträchtlich verringert (s. *"Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen"*).

Eine Abschätzung der absorbierten Dosen im Bereich der Gelenke oder der Ganglien im Fall eines extraartikulären Entweichens wird in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Gelenke	Injizierte Aktivität (MBq)	Absorbierte Dosis (Gy) im Bereich des Gelenks*			
		in 0,1 mm Tiefe der Synovialis	in 0,2 mm Tiefe der Synovialis	in 0,3 mm Tiefe der Synovialis	in 0,4 mm Tiefe der Synovialis
Proximale und distale Interphalangeale	10	910	330	130	50
	bis 20	bis 1820	bis 660	bis 260	bis 100
Metakarpophalangeale und Metatarsophalangeale	20	1820	660	260	100
	bis 40	bis 3640	bis 1320	bis 520	bis 200
Trapeziometakarpale	20	1820	660	260	100
	bis 80	bis 7280	bis 2640	bis 1040	bis 400

\* Maximale Werte ohne extraartikuläres Entweichen

### Kontraindikationen

- Jegliche nicht intra-artikuläre Injektion
- Infektiöse Arthritis
- Ruptur einer Synovialzyste

- Kinder und Jugendliche vor dem Verschwinden des Epiphysenfugenknorpels
- Schwangerschaft
- Stillzeit

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Die Verabreichung eines Radiopharmakons an Patienten ist dem nuklearmedizinisch ausgebildeten Arzt vorbehalten. Untersuchungen oder Behandlungen sind nur angezeigt, wenn der erwartete Nutzen grösser ist als das Risiko durch die Strahlenexposition. Das gilt vor allem für stillende Mütter. In jedem Fall sind bei der Applikation die Vorschriften des Strahlenschutzes strikt zu befolgen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollen Untersuchungen oder Behandlungen unter Verwendung radiopharmazeutischer Präparate möglichst innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der Menstruation erfolgen und eine Schwangerschaft zuvor ausgeschlossen werden.

Die extra-artikuläre Diffusion des Radiopharmakons ist das Hauptrisiko der Synoviorthesen, da sie zur Bestrahlung entfernter Gewebe, insbesondere von lymphatischen Organen und Gonaden, führen kann. Durch die gleichzeitige intra-artikuläre Applikation von Kortikoiden wird die extra-artikuläre Diffusion stark verringert, ebenso durch Ruhigstellung der behandelten Gelenke mit Schienen (eventuell mit Bettruhe) während 3 Tagen. Dies reduziert die extra-artikuläre Diffusion von 3,7 % auf 0,45%.

Bei jungen Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter darf das Präparat nur bei zwingender Indikation verwendet werden, nach Fehlschlagen aller Behandlungen ohne radioaktive Substanzen und kritischer Beurteilung des potenziellen Risikos im Verhältnis zum erwarteten Nutzen.

### *Risiko für das Auftreten von Krebs oder Leukämie*

Für [<sup>169</sup>Er]Erbiumcitrat - ERMM-1 ist bis heute kein karzinogenes Risiko nachgewiesen. Da die mit diesem Präparat durchgeführten Synoviorthesen zu anderen Synoviorthesen, z.B. mit Yttrium-90, hinzukommen können, sollte die Zahl der behandelten Gelenke auf das strikte Minimum beschränkt werden (siehe "*Dosierung / Anwendung*").

### **Interaktionen**

Chelatbildner wie EDTA, die z.B. in bestimmten Kontrastmitteln enthalten sind, können [<sup>169</sup>Er]Erbium aus der kolloidalen Form verdrängen. Deshalb wird nach lokaler Injektion eines derartigen Präparats ein Intervall von 8 Tagen empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob die Applikation anderer Substanzen gleichzeitig mit der Injektion der kolloidalen Suspension des Isotops, oder kurze Zeit vorher oder nachher, die Eigenschaften der Suspension ändert. Vorsichtshalber sollte man derartige Kombinationen vermeiden, ausser wenn das Behandlungsziel es erfordert.

### **Schwangerschaft, Stillzeit**

Die Erfahrungen bei Mensch und Tier weisen auf ein fötales Risiko bei der Anwendung dieses Arzneimittels hin. Das Risiko bei der Schwangeren übersteigt bei weitem den möglichen Nutzen. Dieses Arzneimittel ist bei Frauen, die schwanger sind oder werden können, kontraindiziert. Bei ihnen sind andere Behandlungsmethoden ohne ionisierende Strahlen zu bevorzugen.

Erweist sich bei einer Frau im gebärfähigen Alter die Synoviorthese als unerlässlich, so ist vor Anwendung des Radiopharmakons und während mehrerer Monate nach der Behandlung für eine zuverlässige Kontrazeption zu sorgen.

Wird das Präparat aus Versehen während der Schwangerschaft, vor allem zu Beginn, angewendet, so ist die Patientin über das mit einer Fortsetzung der Schwangerschaft verbundene Risiko zu informieren.

Vor Verabreichung dieses Präparats an eine Frau, die weiterhin stillen möchte, sollte man abwägen, ob sich die Behandlung bis nach dem Ende der Stillzeit verschieben lässt. Erweist sich die Synoviorthese bei einer stillenden Frau als unumgänglich, so ist abzustillen.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Während der notwendigen Ruhigstellung der Gliedmasse mittels Schienen oder Bettruhe für drei Tage nach der Applikation des Präparats ist das Führen eines Fahrzeugs und die Arbeit an Maschinen ausgeschlossen. Nach dieser Frist ist nicht zu erwarten, dass [<sup>169</sup>Er]Erbiumcitrat - ERMM-1 die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen beeinträchtigt, doch kann diese Fähigkeit durch das Grundleiden eingeschränkt sein.

## Unerwünschte Wirkungen

Folgende Begriffe, wie „sehr häufig“, „häufig“, „gelegentlich“, „selten“, „sehr selten“ werden im Text zur Definition der Häufigkeit verwendet:

„Sehr häufig“:	> 10%
„Häufig“:	> 1%
„Gelegentlich“:	< 1% und > 0.1%
„Selten“:	< 0.1%
„Sehr selten“:	< 0.01%

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen nach Synoviorthese mit einer kolloidalen Suspension von [<sup>169</sup>Er]Erbiumcitrat - ERMM-1 sind wie folgt:

### *Muskelskelettsystem*

Häufig (bis zu 40% der Fälle) kommt es einige Stunden oder Tage nach der Synoviorthese zu entzündlichen Schüben im behandelten Gelenk. Sie können mit Analgetika oder nicht-steroidalen Entzündungshemmern behandelt werden.

Häufig zeigt sich eine funktionelle Einschränkung während einem Monat.

### *Haut*

Eine Hautnekrose oder schwärzliche Pigmentierung der Epidermis an der Injektionsstelle beobachtet man bei ungefähr 1% der Patienten. Sie entsteht wahrscheinlich durch Zurückfliessen von radioaktivem Material nach der Injektion, oder Injektion in unmittelbarer Nähe einer Lücke infolge einer Synovialbiopsie oder Arthroskopie.

### *Nervensystem*

In ungefähr 3% der Fälle tritt eine vorübergehende Temperaturerhöhung innerhalb 24 Stunden nach der Synoviorthese auf.

### *Immunsystem*

Vereinzelt wurden allergische Reaktionen berichtet.

### *Infektionen*

Nur ausnahmsweise kommt es zu einer Gelenkinfektion im Anschluss an eine Synoviorthese.

Weitere, seltener berichtete unerwünschte Wirkungen sind:

- Eine strahlenbedingte Synovitis
- Ein Fall eines blasigen Ausschlags drei Wochen nach der Injektion
- Ein Fall von Erythem im Bereich der Injektionsstelle einen Monat nach der Injektion.

Die Injektion radioaktiver Kolloide verursacht manchmal Schmerzen.

### **Überdosierung**

Bei Anwendung des Präparats gemäss obigen Empfehlungen ist eine Überdosierung praktisch ausgeschlossen.

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung erfolgt die physiologische Elimination des Isotops sehr langsam und es gibt keine Möglichkeit, sie zu beschleunigen.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

*ATC-Code V01AX04*

#### *Physikalische Eigenschaften*

Erbiumoxid-169 wird durch Neutronenbestrahlung von Erbiumoxid, welches mit Erbium-168 angereichert ist, gewonnen und mit Salpetersäurelösung aufgelöst. Durch Zugabe von 0,1 M Natriumcitratlösung und danach 1 N Natriumhydroxidlösung entsteht die kolloidale Suspension von [<sup>169</sup>Er]Erbiumcitrat. Die gewünschte Radioaktivität zum Zeitpunkt der Kalibrierung wird mit Natriumchloridlösung 0,6 % eingestellt.

Erbium-169 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 9,4 Tagen unter Abgabe von  $\beta$ -Strahlen und sehr schwachen Gammastrahlen (8.4 keV, 0.2%) zu stabilem [<sup>169</sup>Tm]-Thulium.

Erbium-169 weist die folgende typische Strahlung auf:

Strahlungstyp	Energie (keV)	Intensität (%)
$\beta^-$	343,6	42
$\beta^-$	352,0	58
$\gamma$	8,4	0,2

Zerfallstabelle von Erbium-169,  $T_{1/2} = 9,4$  Tage

Zeit (Tage)	Zerfallsfaktor	Zeit (Tage)	Zerfallsfaktor
-3	1,248	6	0,642
-2	1,159	7	0,597
-1	1,077	8	0,554
0	1,000	9	0,515
1	0,929	10	0,478
2	0,863	11	0,444
3	0,802	12	0,413
4	0,745	13	0,383
5	0,692	14	0,356

### Pharmakodynamik

Bei den klinisch verabreichten Mengen sind keine pharmakologischen Wirkungen zu erwarten; die biologische Wirkung des Präparates ist durch die Betastrahlung des Isotops bedingt.

Die mittlere Eindringtiefe beträgt im weichen Gewebe ca. 0,3 mm (maximal 1 mm) und im Knorpel 0,2 mm (maximal 0,7 mm). Die maximale Eindringtiefe der Betastrahlung in der Synovialis liegt bei 0,45 mm.

Die Wirkungsweise der radioaktiven Kolloide auf Gelenkergüsse ist nur teilweise aufgeklärt.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass die Kolloide nach ihrer intra-artikulären Injektion von oberflächlichen Synovialzellen aufgenommen werden. Unter dem Einfluss der Strahlung kommt es ab dem ersten Tag zur Nekrose der oberflächlichen Schicht der Synovialmembran. Nach mehreren Monaten zeigt sich eine Fibrose der Synovialis, wobei im entzündeten und

infiltrierten Gewebe die Grösse und Zahl der synovialen Fransen sowie die Dicke der benachbarten Schichten abnimmt.

Dennoch können entzündete Bereiche persistieren, was zur Bildung einer Neo-Synovialis mit oder ohne weiter bestehende, abgeschwächte Synovitis führt.

Diese histologische Entwicklung verläuft parallel zu allmählichen Rückbildung der klinischen Zeichen einer Gelenkentzündung.

### **Pharmakokinetik**

Beim Menschen ist die Verteilung der [<sup>169</sup>Er]Erbiumcitrat-Partikel individuell sehr verschieden, weil sie nicht nur von der Partikelgrösse abhängt, sondern auch von Grösse und Form des Gelenks und der Synovialoberfläche. Bis heute sind weder für Menschen noch für Tiere weitere pharmakokinetische Daten verfügbar. Berücksichtigt man aber das beim Tier nachgewiesene Verhalten von kolloidalem [<sup>169</sup>Er]Erbiumcitrat einerseits und seine Halbwertszeit von 9,4 Tagen andererseits, so ist beim Menschen ein längeres Verweilen des Isotops, wahrscheinlich in der Grössenordnung von mehreren Wochen, zu erwarten.

### **Präklinische Daten**

Die LD<sub>50</sub> von intraperitoneal verabreichtem [<sup>169</sup>Er]Erbiumcitrat beträgt 63 mg/kg für Meerschweinchen und 122 mg/kg für Mäuse.

Es wurden keine Untersuchungen zum mutagenen oder kanzerogenen Potential oder zur fötalen Toxizität durchgeführt. Mutagene oder karzinogene Wirkungen sind allerdings in der Klinik wenig wahrscheinlich, da das Präparat nur für eine einzige intra-artikuläre Injektion verwendet wird.

Bei mehrerer verabreichten Synoviorthesen ist jedoch Vorsicht geboten ((s. „*Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*“).

### **Sonstige Hinweise**

#### *Haltbarkeit*

18 Tage nach dem Herstellungsdatum. Das Verfalldatum ist auf der Etikette des Fläschchens angegeben.

### *Besondere Lagerungshinweise*

Das Präparat ist bei 15-25°C in der Originalverpackung aufzubewahren.

### *Hinweise für die Handhabung*

#### *Strahlenschutz*

Die Verabreichung radioaktiver Substanzen beim Menschen ist in der „Strahlenschutzverordnung“ und in der „Verordnung über den Umgang mit offenen radioaktiven Strahlenquellen“ geregelt (bitte halten Sie sich an die aktuelle Ausgabe).

Radiopharmazeutische Präparate dürfen nur von ermächtigten Personen in den behördlich genehmigten Institutionen verordnet, verwendet und verabreicht werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Verwendung, weiterer Transport und Beseitigung erfordern die vorherige Genehmigung des Bundesamtes für Gesundheit.

Bei der Anwendung radioaktiver Substanzen und Beseitigung von bei ihrer Anwendung entstehenden radioaktiven Abfällen sind alle in den genannten Verordnungen beschriebenen Vorsichtsmassnahmen einzuhalten, um die Strahlenbelastung von Patient und Pflegepersonal auf das strikte Minimum zu beschränken. Nicht verwendete Lösungen und das bei ihrer Anwendung kontaminierte Material sind an einem dafür bestimmten Ort zu lagern, bis die Radioaktivität auf den für das betreffende Radioisotop tolerierten Schwellenwert zurückgegangen ist.

### **Zulassungsnummer**

51704 (Swissmedic)

### **Packungen**

Fläschchen zu 15 ml aus farblosem gezogenem Glas vom Typ I gemäss europäischer Pharmakopöe, mit Gummistopfen verschlossen und mit einer Metallkapsel versiegelt.

Aktivität:	37 bis 1110 MBq
minimale Aktivität:	37 MBq
abgestuft auf	37 MBq (A)

### **Hersteller**

CIS bio international  
F-91192 Gif-sur-Yvette

**Zulassungsinhaberin**

CBI Medical Products Vertriebs GmbH, Baar

**Stand der Information:**

Dezember 2006