Citrate d'Yttrium ^{90}Y

Y M M – 1, Kolloidale Suspension zur lokalen Injektion

Zusammensetzung

Ein Milliliter Suspension enthält:

Wirkstoff:

Yttrii [^{90}Y] Citras 37 bis 370 MBq am Datum der Kalibrierung

Hilfsstoffe:

Natrii chloridum

Aqua q.s. ad suspensionem pro 1 ml

Galenische Form, Spezifikationen und Wirkstoffmenge pro Einheit

Sterile kolloidale Suspension ohne Konservierungsmittel.

Wirkstoffmenge pro 1 ml:

Yttriumcitrat [^{90}Y]	37 bis 370 MBq am Datum der Kalibrierung

Spezifikationen:

Radionuklidreinheit	≥ 99%, ≤ 1% Gamma-Verunreinigungen
Nicht filtrierbarer Anteil der gesamten Radioaktivität:	
	> 85% der gesamten Radioaktivität bei der Freigabe
	>80% der gesamten Radioaktivität bei Verfall
Mittlere Teilchengrösse	50% der Teilchen haben einen mittleren Durchmesser zwischen 3 µm et 6 µm.
Der Gehalt an löslichen Komplexen ist nicht bekannt	
pH	5,5 –7,5

Datum der Kalibrierung:	siehe Lieferschein und Flaschenetikett
Verfalldatum	6 Tage nach dem Datum der Kalibrierung

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Synoviorthese grosser Gelenke, vor allem des Kniegelenks, bei Patienten, die nicht auf eine lokale Glukokortikoidbehandlung ansprechen; vor allem bei chronischer Mono- oder Oligoarthritis und insbesondere bei rheumatoider Polyarthritis.

Dosierung/Anwendung

Streng intraartikuläre Applikation

Die injizierte Aktivität beträgt gewöhnlich 111 bis 222 MBq je Gelenk. Es können mehrere Synoviorthesen gleichzeitig oder nacheinander durchgeführt werden, sofern beim jeweiligen Patienten eine Gesamtdosis von 555 MBq nicht überschritten wird.
Bei unzureichender oder fehlender Wirksamkeit kommt eine erneute Injektion erst nach Ablauf von mindestens 6 Monaten in Frage.

Anweisungen zur Zubereitung des Arzneimittels

Es sind die entsprechenden Vorsichtsmassnahmen zur Sicherstellung aseptischer Bedingungen und des Strahlenschutzes zu beachten.

Vor der Anwendung müssen die Packung, der pH-Wert und die Aktivität kontrolliert werden.

Die Flasche darf niemals geöffnet werden und muss stets in der Bleiumhüllung bleiben.

Die gewünschte Aktivität muss nach Desinfektion des Stopfens unter aseptischen Bedingungen mit einer Einmalspritze und –kanüle durch den Stopfen entnommen werden.

Dieses Präparat enthält kein Konservierungsmittel; alle Dosen aus der selben Multidosis-Flasche müssen daher am selben Tag entnommen werden und die Flasche muss nach der ersten Entnahme bei +2 bis +8°C aufbewahrt werden.

Art der Anwendung

Die Injektion muss streng intraartikulär erfolgen, um eine Strahlennekrose durch Reflux des radioaktiven Präparats an der Punktionsstelle zu vermeiden. Die Injektion muss stets unter arthrographischer Kontrolle und unter strengen aseptischen Kautelen erfolgen.

Es wird empfohlen, die Injektion folgendermassen durchzuführen:

- Vollständige Entleerung eines eventuellen Gelenkergusses.
- Lokalanästhesie, z. B. mit Xylocain 1% oder 2%.
- Intraartikuläre Injektion der kolloidalen Suspension von Yttriumcitrat [^{90}Y]-YMM-1
- Vor dem Zurückziehen der Kanüle, intraartikuläre Injektion eines wasserlöslichen Glukokortikoids (z. B. Cortisonacetat oder Prednisolonacetat), um die lokale Entzündung und synoviale Permeabilität zu reduzieren und gleichzeitig die Kanüle durchzuspülen, damit ein Reflux des radioaktiven Präparats und eine lokale Strahlennekrose vermieden werden. Das Durchspülen der Kanüle kann auch mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgen. Die Dosierung des Kortikosteroids sollte gemäss den Angaben in der Fachinformation für das betreffende Präparat gewählt werden.
- Immobilisation des Knies und 3-tägige Bettruhe, um eine extraartikuläre Verteilung des Isotops zu begrenzen.

Bei einer ordnungsgemäss durchgeführten intraartikulären Injektion ist davon auszugehen, dass der in den extraartikulären Raum verteilte Dosisanteil nicht mehr als 2 bis 3% der verabreichten Dosis beträgt (siehe unter *«Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»*).

Bei einer Poplitealzyste muss diese mindestens 8 Tage vor der Injektion arthrographisch lokalisiert werden, um ihre Ruptur und das Entstehen einer Verbindung zur Gelenkhöhle zu vermeiden.

Strahlendosimetrie

Die Verabreichung einer Aktivität von 185 MBq Yttrium-90 in das Knie ergibt eine Gesamtkörperdosis von etwa 0,13 Gy und eine Leberdosis von etwa 0,05 Gy.
Die von den Gonaden absorbierte Dosis beträgt 1,1 μGy/MBq.
Nach Injektion von 222 MBq Yttrium-90 in das Kniegelenk beträgt die in einer Gewebetiefe von 1 mm absorbierte Dosis über 50 Gray, ausser in einer sehr grossflächigen Synovialis;

bei einer Synovialisfläche von 150 cm^2 wird eine absorbierte Dosis von 50 Gray in einer Tiefe von 2,5 mm erreicht.

Ausserhalb der Synovialis, die das Zielorgan darstellt, wird die höchste Strahlendosis in den regionalen Lymphknoten erreicht. Diese wird durch Ruhigstellung des betreffenden Gelenks erheblich reduziert (siehe unter *«Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»*).

Zur Zeit liegen keine weiteren Informationen zur Strahlendosimetrie vor.

Kontraindikationen

- Jede andere Applikation ausser der intraartikulären Injektion
- Infektiöse Arthritis
- Ruptur einer Synovialzyste
- Kinder und Jugendliche vor Schliessung der Epiphysenfugen
- Schwangerschaft
- Stillzeit

Am Hüftgelenk ist wegen der Möglichkeit einer Nekrose des Femurkopfes nach einer lokalen Injektion, unabhängig vom verwendeten Präparat die Kombination eines mikrokristallinen Kortikosteroid-Retardpräparats wie Triamcinolon-Hexacetonid mit Yttrium-90, kontraindiziert. Diese Kombination könnte einen Entzündungsschub und Erguss auslösen, die zu einer erheblichen ischämischen Abschnürung im Koxofemoralbereich und damit zu Durchblutungsstörungen des Femurkopfes führen könnten.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Jede Verabreichung von Radiopharmaka an einen Patienten darf nur durch einen Arzt erfolgen (mit staatlicher Anerkennung als Nuklearmediziner). Untersuchungen oder Behandlungen sind nur angezeigt, wenn der zu erwartende Nutzen die Risiken durch die Strahlenexposition übersteigt. Dies betrifft auch Frauen in der Stillzeit. In allen Fällen muss bei der Verabreichung die Verordnung über den Strahlenschutz sorgfältig beachtet werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter müssen Untersuchungen oder Behandlungen mit Radiopharmaka möglichst in den 10 Tagen nach Beginn der Menstruation stattfinden und vor Verabreichung des Präparats muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Bei einer Synoviorthese besteht das Hauptrisiko in der extraartikulären Aufnahme des radioaktiven Elements, die zu einer möglichen Fernbestrahlung, insbesondere der Lymphozyten und Gonaden führen könnte. Diese extraartikuläre Diffusion wird durch gleichzeitige intraartikuläre Verabreichung von Kortikosteroiden und Ruhigstellung des behandelten Gelenks mit 3-tägiger strikter Bettruhe stark reduziert. So verringert sich die Bestrahlung der inguinalen Lymphknoten nach einer Synoviorthese des Kniegelenks mit 222 MBq Yttriumcitrat [^{90}Y] in Form einer kolloidalen Suspension von 16 Gy ohne Bettruhe auf 2 Gy mit Bettruhe.

In Ausnahmefällen ist es möglich, dass eine extraartikuläre Verteilung 10% der injizierten Dosis oder mehr beträgt, gewöhnlich liegt sie aber nicht höher als 2 bis 3% und damit unter dem Wert, ab dem eine lymphatische Verteilung als potenziell gefährlich gilt.

Bei jungen Menschen im fortpflanzungsfähigen Alter sollte das Präparat nur bei zwingender Indikation nach Versagen aller Behandlungen ohne Verwendung radioaktiver Stoffe und nach kritischer Abwägung der potenziellen Risiken gegenüber dem zu erwartenden Nutzen verwendet werden.

Risiken für das Auftreten von Krebs oder Leukämien:

Nach einer Synoviorthese am Knie mit Yttriumcitrat [^{90}Y] werden Chromosomenaberrationen in den Lymphozyten prozentual gleich häufig wie bei mit Iod 131 behandelten Patienten mit Hyperthyreose beobachtet. Bei einer Aktivität von 37 MBq liegt der mittlere Prozentsatz von Chromosomen mit dizentrischer und zentrischer Ringbildung unter 0,57.

Die Nachbeobachtung der Behandlung von über 20 000 Gelenken über einen Zeitraum von bis zu 20 Jahren ergab nur einen einzigen Fall einer chronischen myeloischen Leukämie und einen einzigen Fall eines malignen inguinalen Lymphoms. Es konnte kein Kausalzusammenhang zwischen diesen Krebserkrankungen und der Synoviorthese festgestellt werden.
Als Vorsichtsmassnahme sollte die Anzahl der behandelten Gelenke auf ein striktes Minimum begrenzt werden (siehe unter «*Dosierung/ Anwendung*»).

Interaktionen

Chelatbildner wie EDTA, die z. B. in bestimmten Kontrastmitteln enthalten sind, können Yttriumcitrat [^{90}Y] aus der kolloidalen Form verdrängen. Es wird daher geraten, nach lokaler Injektion eines solchen Präparats eine Wartezeit von 8 Tagen einzuhalten.

Es ist nicht bekannt, ob die gleichzeitige oder kurz vorher oder nachher erfolgende Verabreichung anderer Substanzen die Eigenschaften der kolloidalen Suspension der Isotopen verändert. Als Vorsichtsmassnahme sollten solche Kombinationen vermieden werden, sofern sie nicht durch das Behandlungsziel erforderlich sind.

Schwangerschaft, Stillzeit

Basierend auf Erfahrungen beim Menschen und bei Tieren gibt es Hinweise auf ein Risiko für den Feten. Die mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei schwangeren Frauen verbundenen Risiken übersteigen den möglichen Nutzen erheblich. Bei schwangeren Frauen ist dieses Arzneimittel kontraindiziert. Es sind andere Behandlungsmethoden zu wählen, bei denen keine Verwendung ionisierender Strahlen notwendig ist.

Wenn sich die Synoviorthese bei einer Frau im gebärfähigen Alter als unbedingt notwendig erweist, müssen vor Verabreichung des Radiopharmakons zuverlässige Empfängnisverhütungsmassnahmen getroffen und nach der Behandlung für mehrere Monate fortgesetzt werden.

Bei versehentlicher Verabreichung des Präparats während der Schwangerschaft, besonders in deren Anfangsphase, muss die Patientin über die Risiken bei einer Fortsetzung der Schwangerschaft informiert werden.

Vor der Verabreichung dieses Präparats an eine Frau, die weiter stillen möchte, muss geklärt werden, ob diese Behandlung bis zum Ende der Stillzeit aufgeschoben werden kann. Wenn sich eine Synoviorthese bei einer stillenden Frau als unabdingbar erweist, muss das Stillen beendet werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Wegen der notwendigen Bettruhe in den 3 Tagen nach Verabreichung des Präparats ist die aktive Teilnahme am Strassenverkehr oder das Arbeiten an Maschinen nicht erlaubt. Danach ist nicht zu erwarten, dass Yttriumcitrat [^{90}Y] einen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Dagegen können diese Fähigkeiten durch die Grunderkrankung beeinträchtigt sein.

Unerwünschte Wirkungen

Zur Definition der Häufigkeit werden im Text die folgenden Begriffe verwendet: „sehr häufig“, „häufig“, „gelegentlich“, „selten“, „sehr selten“:

„sehr häufig“:	> 10%
„häufig“:	> 1% und < 10%
„gelegentlich“:	< 1% und > 0,1%
„selten“:	< 0,1%
„sehr selten“:	< 0,01%

Nach einer Synoviorthese mit einer kolloidalen Suspension von Yttriumcitrat [^{90}Y] wurden am häufigsten die folgenden unerwünschten Wirkungen beobachtet:

Störungen am Bewegungsapparat
Sehr häufig (bei bis zu 40% der Fälle) können im behandelten Gelenk einige Stunden bis einige Tage nach der Synoviorthese Entzündungsschübe auftreten. Sie können mit Analgetika oder nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt werden.

Dermatologische Störungen
Hautnekrose oder dermal-epidermale schwärzliche Pigmentierung an der Injektionsstelle in etwa 1% der Fälle, wahrscheinlich wegen eines Reflux des radioaktiven Präparats nach der Injektion oder wegen einer Injektion in unmittelbarer Nähe einer durch eine Synovialbiopsie oder Arthroskopie bedingten Läsion im Gelenk.

Störungen des Nervensystems
In etwa 2% der Fälle kann in den 24 Stunden nach der Synoviorthese eine vorübergehende Hyperthermie beobachtet werden.

Störungen des Immunsystems
Es wurden einige Fälle allergischer Reaktionen angegeben.

Infektionen
Sekundäre Gelenkinfektionen nach einer Synoviorthese sind aussergewöhnlich selten.

Allgemeine Störungen und Störungen an der Verabreichungsstelle
Die Injektion radioaktiver Kolloide kann in bestimmten Fällen schmerzhaft sein.

Überdosierung

Bei Anwendung des Präparats gemäss den oben empfohlenen Gebrauchsanweisungen kann eine Überdosierung praktisch ausgeschlossen werden.

Bei einer versehentlichen Überdosierung ist die physiologische Elimination des Isotops sehr langsam und kann mit keiner Massnahme beschleunigt werden.

Eigenschaften/ Wirkungen

ATC-Code V10AA01

Physikalische Eigenschaften

Yttriumoxid [^{90}Y] entsteht durch Bestrahlung von natürlichem Yttriumoxid und wird dann in einer Salpetersäurelösung aufgelöst. Die kolloidale Suspension aus Yttriumcitrat [^{90}Y] wird durch Zugabe einer 0,1M Natriumcitratlösung und anschliessend von 1N Natriumhydroxid hergestellt. Die bei der Kalibrierung gewünschte Radioaktivität wird mit Hilfe einer 0,6% Natriumchloridlösung eingestellt.
Dieses Isotop emittiert β^--Strahlung mit einer Maximalenergie von 2,25 MeV. Seine Halbwertzeit beträgt 2,7 Tage (64 Stunden) und seine Tochtersubstanz ist das stabile Isotop Zirconium-90.

Die charakteristischen Strahlungen von Yttrium-90 sind folgende:

Strahlentyp	Energie (keV)	Intensität (%)
β^-	523	0,016
β^-	2284	99,984

Halbwertzeit von Yttrium-90, $t_{1/2}$ = 2,7 Tage (64 Stunden)

Tage	Abklingfaktor
1	0,771
2	0,595
3	0,459
4	0,354
5	0,273

Pharmakodynamische Eigenschaften

In den klinisch verabreichten Mengen sind keine pharmakologischen Wirkungen zu erwarten, da die biologische Aktivität des Präparats durch die Betastrahlung des Isotops bedingt ist.
Die mittlere Eindringtiefe in Weichteilgewebe beträgt 3,6 mm (maximal 11 mm) und in Knorpel 2,8 mm (maximal 8,5 mm).
Der Wirkungsmechanismus radioaktiver Kolloide auf Gelenkergüsse ist nur teilweise bekannt.
Die verfügbaren Daten zeigen, dass sie nach intraartikulärer Injektion von den oberflächlichen Synovialzellen abgefangen werden. Unter der Strahlenwirkung kommt es bereits am ersten Tag zu einer Nekrose der oberflächlichen Schichten der Synovialis. Nach einigen Monaten wird eine Fibrose der Synovialis und in den infiltrierten entzündeten Geweben eine Abnahme der Grösse und Anzahl der Synovialzotten sowie der Dicke der benachbarten Gewebeschichten erkennbar. Entzündete Zonen können jedoch weiter bestehen bleiben und führen zur Wiederherstellung einer Neosynovialis mit oder ohne Persistenz einer abgeschwächten Synovitis.
Dieser histologische Verlauf verläuft parallel mit der allmählichen Abschwächung klinischer Zeichen der Gelenkentzündung.

Pharmakokinetik

Distribution und Diffusion des Radionuklids von der Wirkungsstelle wurden bei Kaninchen untersucht.

Sieben Tage nach einer intraartikulären Injektion von 0,59 MBq Yttriumcitrat [^{88}Y] (ein gewähltes Radionuklid, das durch seine Strahlung eine genauere Zählung erlaubt) waren 87 bis 100% des injizierten Yttrium-88 im Gelenk nachweisbar.

Eine andere Studie zeigte, dass 24 Stunden nach intraartikulärer Injektion von 3,7 bis 37 MBq Yttriumcitrat [^{90}Y] 0,2% der injizierten Aktivität im Blut und 0,4 und 0,13% im Urin beziehungsweise in den Fäzes nachweisbar waren. Die Autoradiographie zeigte eine gleichmässige Verteilung in die Synovialmembran. Bei experimentellen Arthritiden wurden 40 Minuten nach intraartikulärer Injektion von 0,37 MBq Yttriumcitrat [^{90}Y] 25% der verabreichten Aktivität in der Gelenkflüssigkeit wiedergefunden.

Beim Menschen besteht eine starke interindividuelle Schwankung der Distribution der Yttriumcitrat-[^{90}Y]-Partikel, weil sie nicht nur von der Grösse der Partikel abhängt, sondern auch von der Grösse und der Form des Gelenks sowie von der Oberfläche der Synovialis. Bisher liegen keine weiteren pharmakokinetischen Daten beim Menschen vor. Unter Berücksichtigung des in Gelenken beim Tier nachgewiesenen Verhaltens des Isotops einerseits und seiner Halbwertzeit von 2,7 Tagen andererseits ist beim Menschen eine längere Persistenz des Isotops zu erwarten, die wahrscheinlich in der Grössenordnung von mehreren Wochen liegt.

Präklinische Daten

Die LD_{50} von Yttriumcitrat [^{90}Y] bei Tieren ist nicht bekannt. Dagegen wurden beim Menschen Chromosomenaberrationen in den Lymphozyten beobachtet (siehe unter *«Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»*).

Es wurden keine Studien zum mutagenen oder kanzerogenen Potenzial oder zur Fetotoxizität durchgeführt. Derartige Wirkungen sind in der klinischen Anwendung jedoch wenig wahrscheinlich, weil dieses Präparat nur als einmalige intraartikuläre Injektion verwendet wird.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit
6 Tage nach dem Kalibrierungsdatum. Das Verfalldatum ist auf dem Flaschenetikett anzugeben.

Besondere Lagerungshinweise

Das Präparat muss bei Raumtemperatur (15 bis 25°C) in der Originalverpackung gelagert werden.

Hinweise zur Handhabung
Siehe unter «Dosierung/Anwendung».

Strahlenschutz
Die Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen ist durch die «Verordnung über den Strahlenschutz» geregelt.

Radiopharmaka dürfen nur in Abteilungen mit entsprechender Genehmigung von dazu befugten Personen in Empfang genommen, verwendet und verabreicht werden. Für ihre Entgegennahme, Aufbewahrung, Verwendung ihren Transfer und ihre Beseitigung ist eine vorherige Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheit erforderlich.

Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen sowie bei der Beseitigung aller anfallenden radioaktiven Abfälle sind die Schutzvorkehrungen der oben erwähnten Verordnung zu beachten, um jede unnötige Strahlenbelastung von Patienten, Personal und Umwelt zu vermeiden. Die nicht verbrauchten radioaktiven Lösungen und die mit diesen kontaminierten Gegenstände müssen bis zum Abklingen der Radioaktivität auf die Freigrenze des betreffenden Isotops in einem für diese Zwecke eingerichteten Abklingraum aufbewahrt werden.

Zulassungsnummer

51’703 (Swissmedic)

Packungen

Farblose 15-ml-Röhrenglasflasche (Glastyp I nach dem Europäischen Arzneibuch), mit einem Gummistopfen verschlossen und mit einer Metallkapsel versiegelt (A).

Aktivitäten: von 37 bis 3700 MBq
Mindestmenge: 37 MBq
Einteilung in Schritte von je 37 MBq

Zulassungsinhaberin

CBI Medical Products Vertriebs GmbH, Baar

Herstellerin

CIS bio international
F-91192 GIF SUR YVETTE

Stand der Information

Juli 2004