

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ERMM-1

111 MBq/ml

injekční suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Erbii-(¹⁶⁹Er) citras 111 MBq/ml k datu kalibrace

Erbium-(¹⁶⁹Er) je β^- zářič (maximální energie: 343,6 keV, intenzita: 42 % a 352,0 keV, intenzita: 58 %) a nízkenergetický γ zářič (energie: 8,4 keV, intenzita: 0,2 %). Poločas rozpadu radionuklidu je 9,4 dne. Erbium-(¹⁶⁹Er) se přeměňuje β^- emisí na stabilní nuklid thulium-(¹⁶⁹Tm). Na radioaktivitu, související s hlavními nečistotami, emitujícími gama záření připadá maximálně 0,38 % celkové radioaktivity v době kalibrace.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze (pro lokální aplikaci).

Mléčně bílá koloidní suspenze se střední velikostí částic mezi 3 μm a 6 μm (měřeno laserovou difrakční technikou) a s pH v rozmezí 5,5 – 7,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

ERMM-1 je indikován u dospělých pacientů k léčbě revmatické mono- nebo oligoartritidy jednoho nebo současně i více malých kloubů rukou a nohou, následující po neúspěšné intraartikulární terapii kortikoidy, anebo v případě jejich kontraindikace.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Podávaná aktivita závisí na velikosti léčeného kloubu, synoviální tloušťce a množství kloubní tekutiny. Doporučuje se podání následujících aktivit:

- 10 - 20 MBq pro proximální nebo distální interfalangeální klouby,
- 20 - 40 MBq pro metakarpofalangeální nebo metatarzofalangeální klouby,
- 20 - 80 MBq pro trapeziometakarpální klouby.

Může se provádět několik synoviortéz různých kloubů současně nebo následně po sobě s tím, že celkově podaná aktivita u téhož pacienta nepřesáhne hodnotu 555 MBq.

V případě opakování aplikace do stejného kloubu je nutné dodržet interval 6 měsíců po předešlé aplikaci. V případě dvou neúspěšných injekcí nesmí následovat další léčba synoviortézou.

Způsob podání

Lahvička k opakovanému odběru.

Injikuje se přísně intraartikulárně s naváděním pomocí artrografie.

Doporučený postup:

- místní znecitlivění kloubu 1% nebo 2% roztokem xylocainu,
- drenáž veškeré kloubní tekutiny,
- intraartikulární injekce koloidní suspenze erbia-(¹⁶⁹Er),
- injekce dlouhodobě působícího kortikosteroidu (např. hydrokortison acetát nebo prednisolon acetát) stejnou vstupní cestou do kloubu,

- před vytažením injekční jehly se její obsah propláchne fyziologickým roztokem nebo roztokem dlouhodobě působícího kortikosteroidu, aby se předešlo refluxu z kloubu a nekróze kůže způsobené ozářením erbiem- (^{169}Er) .

Ihned po aplikaci je nutno provést fixaci kloubu dlahami (horní končetiny) nebo upoutáním na lůžko (dolní končetiny), a to alespoň po dobu 48 hodin, viz bod 4.4.

Pokyny pro přípravu přípravku před podáním, viz bod 6.6.

4.3. Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.,
- u těhotných nebo kojících žen,
- u dětí a mladých pacientů do 20-ti let,
- u septické artritidy,
- v případě lokálních infekcí nebo poškození kůže v místě vpichu,
- v případě nedávno prasklé synoviální cysty propojené s kloubní dutinou,
- v případě rozsáhlé kloubní nestability s poškozením kosti,
- je-li prokázána významná ztráta kloubní chrupavky.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Individuální zdůvodnění přínosu a rizika

U každého pacienta musí být vystavení ionizujícímu záření odůvodněno předpokládaným terapeutickým přínosem. Podaná aktivita by v každém případě měla být při získávání požadovaných terapeutických informací co nejnižší.

Pacientky ve fertilním věku

U žen ve fertilním věku je před podáním radiofarmaka nutno nasadit účinnou antikoncepci, jejíž užívání musí pokračovat ještě několik měsíců po ukončení léčby, viz bod 4.6.

Po zákroku

Po podání radiofarmaka musí být ošetřený kloub znehybněn, aby nedošlo k rozšíření radiofarmaka mimo kloub, viz bod 4.2.

Zvláštní upozornění

Příprava injekce a aplikace injekční suspenze do kloubního pouzdra musí být provedeny za přísných aseptických podmínek. Při radiosynoviortéze hrozí stejná rizika jako u všech úkonů, při nichž se provádí vpich do kloubu za účelem intraartikulárního podávání léčiv.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku.“

Bezpečnostní opatření týkající se rizika pro životní prostředí jsou uvedena v bodě 6.6.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Citronan erbný- (^{169}Er) se může uvolnit z přípravku ERMM-1 po lokální interakci s rentgenovými kontrastními látkami, které obsahují EDTA nebo jiné komplexotvorné látky.

V případě kontrastní látky obsahující EDTA nebo jiné komplexotvorné látky je riziko relevantní interakce s citronanem erbným- (^{169}Er) dáno především rychlostí eliminace kontrastní látky. Iontové vysokoosmolární a neiontové nízkoosmolární monomerní kontrastní látky jsou eliminovány ze zdravého kloubu s poločasem 30 - 60 minut. V případě revmatických kloubů může být tento čas ještě kratší. K zajištění dostatečné bezpečnostní rezervy se však k vyloučení rizika interakce doporučuje mezi podáním rentgenové kontrastní látky a citronanu erbného- (^{169}Er) doba 8 hodin.

V případě podání dimerických neiontových kontrastních látek obsahujících EDTA nebo jiné komplexotvorné látky je vzhledem k jejich pomalé eliminaci nutno dodržet bezpečnostní odstup 3 dnů.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Je-li nezbytné podat radioaktivní léčivo ženě, která může otěhotnět, je důležité se přesvědčit, zda není těhotná. Každá žena, které vynechala perioda, musí být považována za těhotnou, dokud se neprokáže opak. Pokud existují pochybnosti o možném těhotenství (došlo k vynechání periody, perioda je velmi nepravidelná atd.) je třeba zvažovat alternativní techniky, které nevyužívají ionizujícího záření (pokud existují).

Antikoncepce

Považuje-li lékař synoviortézu u ženy ve fertilním věku za nezbytnou, je nutno nasadit účinnou antikoncepci, jejíž užívání musí pokračovat ještě několik měsíců po ukončení léčby.

Těhotenství

Užívání ERMM-1 je u těhotných žen vzhledem k riziku rozšíření radiofarmaka mimo kloub a radiačnímu vystavení plodu kontraindikováno, viz bod 4.3.

Kojení

Užívání ERMM-1 je u kojících žen kontraindikováno, viz bod 4.3.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem ke znehynění kloubu po podání se řízení vozidel a obsluha strojů nedoporučuje.

4.8. Nežádoucí účinky

Tabulka frekvence nežádoucích účinků u kategorií výskytu, použitých v tomto oddílu:

Velmi časté ($\geq 1/10$)
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)
Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky dle třídy orgánového systému MedDRA:

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Preferovaný termín	Četnost
Infekce a infestace	zánětlivá artritida	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	nekróza kůže	není známo
	bulózní dermatitida	velmi vzácné
	porucha pigmentace	časté
	erytém	velmi vzácné
	vyrážka	není známo
	svědění	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	vzplanutí artritidy	velmi časté
	snížení hybnosti kloubu	časté
	otok kloubu	není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie	časté
	bolest	velmi časté
	zánět	velmi časté

Popis vybraných nežádoucích reakcí:

- Opětovný výskyt zánětlivých jevů (vzplanutí artritidy) v prvním týdnu po aplikaci asi ve 40 % případů,

- Časté omezení hybnosti kloubu po dobu 1 měsíce.

Jiná onemocnění

Vystavení ionizujícímu záření je spojeno se vznikem nádorového onemocnění a potenciálem pro vznik dědičných vad. Dávka radiace přijatá v rámci terapeutické expozice může vést ke zvýšenému výskytu nádorů a mutací. Ve všech případech je nutno zajistit, aby byla rizika spojená s radiací méně závažná, než je onemocnění samo. Při podání maximální doporučené aktivity 80 MBq ERMM-1 na jeden kloub je efektivní dávka (E) 6,6 mSv.

Jako kvantitativní ukazatel poškození buněk se používá četnost chromozomálních aberací, která je za určitých podmínek v korelaci s aplikovanou dávkou. Speciální výzkum chromozomálních aberací v periferních lymfocytech však neprokázal významné zvýšení počtu dicentrických chromozomů (chromozomální aberace spojené s ozáření) v důsledku radiosynoviortézy pomocí ERMM-1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9. Předávkování

Vzhledem k tomu, že je podání ERMM-1 omezeno pouze na řádně proškolené zdravotníky, je pravděpodobnost předávkování velmi malá. Pokud však k předávkování dojde, použije se stejná léčba, jaká se běžně používá při radiační synovitidě. Vzhledem k pomalé eliminaci radionuklidu z těla nemůže být podaná dávka snížena. Kloub se znehybní a dle potřeby ochlazuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: protizánětlivá terapeutická radiofarmaka, ATC kód: V10AX04.

Mechanismus účinku

Terapeutická aktivita je založena na účinku ionizujícího záření β^- na synoviální membránu. Maximální dosah emitovaných částic záření β^- v tkáni synoviální membrány je 1 mm.

Radioaktivní koloid vstříknutý do oblasti kloubu je fagocytován buňkami na povrchu synovia, což vede k povrchovému ozáření synoviální membrány s výsledkem koagulační nekrózy povrchových synoviálních buněk, po níž následuje odmítnutí nekrotické tkáně a výrazná ohraničená zánětlivá reakce.

Farmakodynamické účinky

Po několika měsících dojde k fibróze a sklerotizaci synoviální membrány s poklesem růstu a podkožního zánětu kloubu. Snižuje se velikost i počet synoviálních záhybů.

Mohou však přetrvávat některé zóny synovitidy, což vede k obnově neosynoviální membrány s přetrvávající mírnější synovitidou nebo bez ní. K tomuto histologickému vývoji dochází souběžně s postupným odezníváním klinických příznaků zánětu kloubu.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Pro radiační synovektomii se přípravek podává v jediné intraartikulární dávce. ERMM-1 je rovnoměrně distribuováno v celém kloubu a je fagocytováno synoviálními buňkami, což vede k ozáření synovia.

Záchyt v orgánu

Citronan erbný-(¹⁶⁹Er) se používá ve formě koloidního přípravku.

Navázání na koloid podporuje fagocytózu a snižuje možnost úniku mimo kloub do blízkých lymfatických systémů a uzlin. Střední velikost částic v přípravku je v rozsahu od 3 µm do 6 µm. Možnost úniku z kloubu do přilehlých lymfatických uzlin, a tím i možnost radiální zátěže lymfocytů a jater, do značné míry závisí na pohybu kloubu. Proto musí být kloub po dobu 48 hodin znehybněn.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

LD₅₀ citronanu erbneho podávaného intraperitoneální injekcí je 63 mg/kg u morčat a 122 mg/kg u myší.

Hmotnost citronanu erbneho odpovídající jedné terapeutické dávce je maximálně 13 mg (tj. 6 mg erbia).

Vzhledem k tomu, že přípravek není určen pro soustavné nebo pravidelné podávání, nebyly provedeny studie mutagenity ani karcinogenity.

Pro stanovení distribuce a úniku citronanu erbneho-(¹⁶⁹Er) z kloubu byly provedeny testy na zvířatech. Po intraartikulární injekci cca 5 MBq citronanu erbneho-(¹⁶⁹Er) do kolena králíka bylo po 13 dnech v kloubu dosud přítomno 87 % vstříknuté radioaktivity. Vypočtená doba, po kterou je aplikovaná radioaktivita přítomna v kloubu, byla celkem 268 hodin.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Chlorid sodný 0,9% (Ph.Eur.)

Kyselina dusičná (k úpravě pH)

Roztok hydroxidu sodného 1 mol/l

Voda na injekci

6.2. Inkompatibility

Léčivý přípravek se nesmí míchat s jinými léčivými přípravky kromě přípravků uvedených v bodě 4.2.

6.3. Doba použitelnosti

18 dnů od data výroby.

Datum použitelnosti je uvedeno na štítku lahvičky.

Po prvním odběru uchovávejte v chladničce při teplotě 2 - 8 °C a přípravek použijte do 8 hodin.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu při teplotě do 25 °C.

Podmínky pro uchování po odebrání první dávky přípravku naleznete v bodě 6.3.

Radiofarmaka je nutno uchovávat v souladu s národními předpisy o radioaktivních látkách.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná lahvička o objemu 15 ml k opakovanému odběru (Ph. Eur.), uzavřená pryžovou zátkou a hliníkovou objímkou. Lahvička je uzavřena v olověném stínění.

Velikosti balení: 37, 74, 111, 148, 185, 370, 740 MBq k datu kalibrace a dodávané v objemu 0,5 - 10 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všeobecná upozornění

Radiofarmaka mohou přijímat, používat a podávat pouze oprávněné osoby v určeném zdravotnickém zařízení. Jejich příjem, skladování, používání, přeprava a likvidace se řídí platnými předpisy a oprávněními vydanými příslušným orgánem.

Radiofarmaka je nutno připravovat způsobem, který vyhovuje požadavkům radiální ochrany i požadavkům na kvalitu farmaceutických přípravků. Je nutno dodržovat aseptické postupy.

Úkony při podávání přípravku je nutno provádět tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace léčivého přípravku i ozáření pracovníků. Vždy je nutno použít ochranné pomůcky proti radiaci.

Lahvičku skladujte v ochranném olověném obalu.

Přípravek je připraven k použití a před podáním se neředí.

Před použitím zkontrolujte balení, pH a aktivitu.

Lahvičku nikdy neotevírejte. Injekce se z lahvičky vytahuje po dezinfekci zátky propíchnutím zátky, a to za přísně aseptických podmínek pomocí sterilní jednorázové stříkačky s jehlou.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CIS bio international

B.P.32, F-91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

88/349/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 08. 01. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 02. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

23.5.2014

11. DOZIMETRIE

Absorbované dávky v hodnotách Gy, vyhodnocené pro jednotlivé typy kloubů, jsou uvedeny v následující tabulce:

Typ kloubu	Aplikovaná aktivita (MBq)	Hodnoty absorbované dávky (Gy) v kloubu*			
		v hloubce synov. membr. 0,1 mm	v hloubce synov. membr. 0,2 mm	v hloubce synov. membr. 0,3 mm	v hloubce synov. membr. 0,4 mm
Proximální a distální interfalangeální	10 - 20	910 - 1 820	330 - 660	130 - 260	50 - 100
Metakarpofalangeální nebo metatarzofalangeální	20 - 40	1 820 - 3 640	660 - 1 320	260 - 520	100 - 200
Trapeziometakarpální	20 - 80	1 820 - 7 280	660 - 2 640	260 - 1 040	100 - 400

* Maximální hodnoty v případě, že nedojde k extraartikulární difúzi radiofarmaka.

Radiační zátěž přilehlých lymfatických uzlin je proměnlivá v závislosti na množství rozptýlené lymfogenní radioaktivity a na počtu lymfatických uzlin, v nichž se radioaktivita hromadí. Při intraartikulární aplikaci 80 MBq ERMM-1 a předpokládané 3% akumulaci v přilehlých lymfatických uzlinách se může radiační zátěž uzlin pohybovat mezi 45,6 Gy (akumulace v jedné lymfatické uzlině) a 11,5 Gy (akumulace ve 4 lymfatických uzlinách).

Radiační zátěž lze odhadnout pomocí níže uvedené dozimetrické tabulky. Hodnoty odhadované

radiační zátěže jsou založeny na modelových výpočtech (OLINDA/ICRP 53 a 60).

Tabulka 1 - Radiační dávka absorbovaná orgány (mGy/MBq aplikované aktivity/% únik) a efektivní dávka po podání 80 MBq při předpokládaném extra-artikulárním úniku 10 % (mSv).

Cílový orgán	mGy/MBq/% únik	Injekce 80 MBq s 10% únikem mGy
slezina	0,105	84
játra	0,0702	56,2
kostní dřev	0,0156	12,5
osteoblasty kostní matrix	0,00717	5,7
ledviny	0,000131	0,1
děloha	0,000131	0,1
varlata	0,000131	0,1
vaječníky	0,000131	0,1
jiné orgány	0,000131	0,1
celé tělo	0,00261	2,1
	mSv/MBq/% únik	mSv
Efektivní dávka	0,00820	6,6

Do výpočtu efektivní dávky nebyly zahrnuty lymfatické uzliny a klouby.

Efektivní dávka po intraartikulární aplikaci 80 MBq a při předpokladu 10% úniku aktivity z kloubu je 6,6 mSv.

Při podání aktivity 80 MBq je typická radiační dávka pro kritické orgány: jedna lymfatická uzlina, kde dochází k akumulaci, při 3% záchytu: 11,5 Gy; slezina: 84 mGy; a játra 56 mGy.

Není-li ošetřený kloub znehybněn, může to vést k radiačnímu vystavení přilehlých lymfatických uzlin a vysokému radiačnímu vystavení lymfocytů.