

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RE-186-MM-1, 148-370 MBq/ml, injekční suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 lahvička obsahuje Rhenii-(¹⁸⁶Re) sulfidum colloidalē: 148 - 370 MBq/ml k datu kalibrace Rhenium-(¹⁸⁶Re) emituje β^- záření (maximální energie: 939,4 keV, intenzita: 21,5 % a 1076,6 keV, intenzita: 71,6 %) a γ -záření nízké intenzity (energie: 137,15 keV, intenzita: 9,4 %). Poločas rozpadu radionuklidu je 3,7 dne. Rhenium-(¹⁸⁶Re) se přeměňuje β^- emisí (92 %) na stabilní osmium-(¹⁸⁶Os) a záchytem elektronů (8 %) na stabilní wolfram-(¹⁸⁶Wo). Sulfid rhenistý-(¹⁸⁶Re) se dodává jako koloidní suspenze, ve které je obsaženo nejméně 95 % částic větších než 50 nm.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík (12,7 mg/ml)

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze (pro lokální aplikaci).

Koloidní suspenze o pH v rozmezí 3,5 až 5,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek je indikován:

- k léčbě revmatoidních mono- nebo oligoartritid středně velkých kloubů (rameno, loket, zápěstí, kotník, kyčel), a zejména revmatické polyartritidy,
- k léčbě hemofilické artropatie,
- k léčbě chronické artropatie spojené s kalcifikací kloubní chrupavky.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Podávaná aktivita se přizpůsobuje typu a velikosti léčeného kloubu:

- 70 MBq pro rameno, loket, zápěstí a kotník,
- 110 MBq pro kyčel.

Může se provádět několik synoviortéz souběžně nebo následně po sobě s tím, že celkově podaná aktivita pacientovi nepřesáhne 370 MBq.

Při recidivě onemocnění je před opakováním aplikace do stejného kloubu nutno dodržet interval 6 měsíců.

V případě dvou neúspěšných injekcí by neměla následovat další léčba synoviortézou.

Způsob podání

Injikuje se výhradně intraartikulárně podle pokynů pro artrografii.

Doporučený postup:

- místní znecitlivění kloubu pomocí 1% nebo 2% roztoku xylocainu
- drenáž kloubní tekutiny
- intraartikulární injekce suspenze koloidního rhenia-(¹⁸⁶Re)
- injekce kortikosteroidu (např. hydrokortison acetát nebo prednisolon acetát) stejnou vstupní cestou do kloubu
- před vytažením se jehla promyje fyziologickým roztokem nebo roztokem kortikosteroidu, aby se předešlo refluxu z kloubu a nekróze kůže způsobené radiací.

K zamezení rozšíření radiofarmaka mimo kloub, je nutno ihned po aplikaci provést fixaci kloubu dlahami (paže), nebo upoutáním na lůžko (noha) na dobu 3 dnů.

Pokyny pro přípravu přípravku před podáním, viz bod 6.6.

Příprava pacienta, viz bod 4.4.

4.3. Kontraindikace

- Hypersensitivita na účinnou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- u těhotných nebo kojících žen
- u dětí během období růstu kostí a u mladých osob ve fertilním věku;
- v případě septické artritidy a u ruptury synoviální cisty
- v případě souběžného intraartikulárního injekčního podání kortikosteroidní látky s postupným uvolňováním, např. triamcinolon hexaacetonidu v mikrokrytalické formě, do kyčelního kloubu, z důvodu možné zánětlivé reakce vedoucí k nekróze femorální hlavice v důsledku hypovaskularizace.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Potenciál hypersenzitivních nebo anafylaktických reakcí

Pokud se objeví hypersenzitivní nebo anafylaktické reakce, musí se podávání přípravku okamžitě přerušit a je třeba případně zahájit intravenózní léčbu. Aby byla umožněna okamžitá léčba v případech nouze, musí být okamžitě k dispozici nezbytné přípravky a vybavení jako je endotracheální trubice a ventilátor.

Individuální zdůvodnění přínosu a rizika

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

Zvláštní upozornění

Přípravek obsahuje 12,7 mg/ml sodíku. V závislosti na podaném objemu roztoku to může představovat více než 1 mmol (23 mg). Je k tomu nutno přihlížet u pacientů, kteří mají dietu nízkou na obsah sodíku.

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

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné lékové interakce nebyly doposud popsány.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v produktivním věku

Je-li nutné podat radiofarmakum přípravek ženě v produktivním věku je vždy nutné zjistit, zda není žena v jiném stavu. Každá žena, u které došlo k vynechání menstruace, má být považována za těhotnou, dokud se neprokáže opak. V případě nejistoty je důležité snížit radiační zátěž na minimum vzhledem k získání požadovaných klinických informací. Zváženy by měly být i jiné alternativní techniky bez použití ionizujícího záření.

Je-li synoviortéza u ženy v produktivním věku posouzena jako nezbytná, je před podáním radiofarmaka nutno nasadit účinná kontraceptiva a v jejich podávání pokračovat ještě několik měsíců po ukončení léčby.

Těhotenství

Aplikace sulfidu rhenistého- (^{186}Re) v těhotenství je kontraindikována kvůli radiační expozici pro plod (viz bod 4.3.)

Kojení

Aplikace sulfidu rhenistého- (^{186}Re) v době kojení je kontraindikována (viz bod 4.3.)

Před podáním radiofarmaka matce, která chce i nadále kojit, musí lékař určit, zda lze terapii odložit do doby, až matka kojit přestane.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vliv na řízení motorových vozidel a obsluhu strojů nebyl doposud popsán.

4.8. Nežádoucí účinky

Následující tabulka uvádí, jak byla frekvence vyjádřena v této části (frekvenční konvence podle MedDRA):

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 $< 1/1\ 000$
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 – SOC	Preferovaný termín	Frekvence
Infekce a infestace	Infekční artritida	Není známo
Poruchy imunitního systému	Otok	Časté
Gastrointestinální poruchy	Nausea	Není známo
	Zvracení	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Poruchy pigmentace	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Osteonekróza	Není známo
	Výpotek v kloubu	Není známo
	Otok kloubu	Není známo
	Bolest kloubu	Není známo
Vrozené, familiální a genetické vady	Chromozomová anomálie	Méně časté

Často pozorované nežádoucí účinky po synoviortéze pomocí rhenia-¹⁸⁶Re):

- nahnědlá pigmentace pokožky zápěstí v místě injekce, zřídka infiltrace do svalů (extensorů) s následnými sklerotickými změnami u 1 % případů,
- edémy předloktí po radioterapii synovia zápěstí u 1,4 % případů,
- uvádí se přechodná místní bolestivost nebo otok kloubu (fenomén vzplanutí) po vpichu do kloubu, k níž může dojít i v případě radiosynoviortézy sulfidem rhenistým-¹⁸⁶Re),
- uvádí se případy nevolnosti a zvracení,
- uvádí se sekundární infekce kloubu po radiační synovektomii,
- byly hlášeny i případy osteonekrózy,
- po synoviortéze sulfidem rhenistým-¹⁸⁶Re) byly pozorovány chromozomální aberace v lymfocytech, a to v menším rozsahu, než byly zjištěny u pacientů, kterým byla provedena terapie štítné žlázy jodem-¹³¹I). Pro aktivity v rozsahu 60 MBq až 200 MBq byla prokázána tvorba dicentrických a prstencových chromozomů cca 0,11 %.

Vystavení ionizujícímu záření je spojeno se vznikem rakoviny a potenciálem pro vznik dědičných vad. Ve všech případech je nutno zajistit, aby bylo riziko spojené s radiací menší než riziko z onemocnění jako takového.

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

V případě předávkování není možné absorbovanou dávku snížit vzhledem k velmi pozvolnému vylučování radiofarmaka z organismu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná protizánětlivá terapeutická radiofarmaka

ATC kód: V10AX05

Mechanismus účinku

Terapeutická aktivita je spojena s účinkem ionizujícího záření β^- na synoviální membránu. Maximální dráha emitovaných částic záření β^- ve tkáni synoviální membrány je přibližně 3 mm.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Rhenium-¹⁸⁶Re) se používá ve formě biologicky odbouratelného koloidního roztoku s obsahem rozpustného komplexu pod 1 %. Koloidní forma přípravku podporuje fagocytózu rhenia-¹⁸⁶Re), čímž dochází k jeho koncentraci v synoviální membráně, což způsobuje pozvolnou fibrózu synoviální membrány.

Fyzikální forma koloidní suspenze dále snižuje riziko migrace radiofarmaka mimo kloub. Riziko migrace se dále může minimalizovat současným podáváním kortikosteroidů a imobilizací ošetřeného kloubu po dobu 3 dnů.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

LD₅₀ sulfidu rhenistého podávaného intravenózní injekcí je u myši 2,4 mg/kg. Přípravek není určen k dlouhodobému nebo pravidelnému podávání. Studie mutagenity či karcinogenity ani reprodukční funkce nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Kyselina askorbová, želatina, hydroxid sodný (pro úpravu pH), kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH), voda pro injekce

6.2. Inkompatibility

Vzhledem k tomu, že neexistují studie kompatibility, přípravek se nesmí míchat s jinými přípravky kromě přípravků uvedených v bodě 4.2.

6.3. Doba použitelnosti

10 dnů od data výroby.

Datum expirace 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 uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu.

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 velikost balení

Bezbarvá skleněná lahvička o objemu 15ml (Ph. Eur., typ I) uzavřená pryžovou zátkou a hliníkovou objímkou, olověný kontejner.

Lahvička k opakovanému odběru

Velikost balení: 37 MBq; 185 MBq; 370 MBq; 555 MBq; 740 MBq / lahvička.

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 k manipulaci s touto látkou.

Radiofarmaka by se měla připravovat způsobem, který vyhovuje požadavkům radiační ochrany a požadavkům na kvalitu farmaceutických přípravků. Je nutno přijmout vhodná opatření pro aseptickou přípravu.

Je-li kdykoli během přípravy narušena celistvost lahvičky, přípravek se nesmí použít.

Postupy podávání léčiva je nutno provádět tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace přípravku a ozáření personálu. Vždy je nutno použít dostatečné ochranné pomůcky proti radiaci.

Lahvičky skladujte v olověných ochranných pouzdrech.

Před použitím zkontrolujte obal, pH a radioaktivitu.

Lahvička se nesmí otevírat. Po dezinfekci zátky odsajte roztok přes zátku pomocí jednorázové injekční stříkačky opatřené vhodným ochranným odstíněním a sterilní jehlou na jedno použití.

Podávání radiofarmak představuje riziko pro ostatní osoby jak z hlediska vnějšího ozáření, tak i kontaminace z rozlitých kapalin – moči, zvratků apod. Musí být dodrženy všechny požadavky na zajištění radiační ochrany dle národních předpisů.

Nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky na radiační ochranu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CIS bio international

RN 306 – Saclay

B.P.32

F - 91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

88/099/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7.3.2001 / 30.8.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

22.1.2016

11. DOZIMETRIE

Dávka, která se do krve dostane intraartikulární injekcí o aktivitě 70 MBq rhenia-(¹⁸⁶Re) je přibližně 24 mGy, celotělová dávka je okolo 15 - 30 mGy. Efektivní dávka je 2,3 mSv/MBq. Po intraartikulární injekci jsou na celotělovém scintigrafickém snímku jedinými viditelnými orgány játra a lymfatické uzliny. V těchto orgánech bylo po 24 hodinách po podání přípravku zjištěno $1,1 \pm 0,9 \%$, resp. $4,4 \pm 5,1 \%$ celkové aplikované aktivity.