

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

YTRACIS, radiofarmaceutický prekurzor, roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml sterilního roztoku obsahuje 1,850 GBq yttrii (^{90}Y) trichloridum k datu kalibrace, což odpovídá 92 ng yttria.

Jedna lahvička obsahuje 0,925 až 3,700 GBq (viz část 6.5).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Radiofarmaceutický prekurzor, roztok.

Čirý, bezbarvý roztok, neobsahující žádné částice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

K použití pouze pro radioaktivní značení nosičových molekul, které byly vyvinuty a schváleny pro značení tímto radionuklidem.

Radiofarmaceutický prekurzor – Není určen pro přímé podávání pacientům.

4.2 Dávkování a způsob podání

YTRACIS smějí používat pouze kvalifikovaní odborníci s patřičnými zkušenostmi.

Množství YTRACISu potřebné pro radioaktivní značení a množství léčivého přípravku značeného yttriem (^{90}Y), které se následně podává, bude záviset na léčivém přípravku, který je radioaktivním izotopem označen, a na jeho zamýšleném použití. Viz Souhrn údajů o přípravku / Příbalovou informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být značený radioaktivním izotopem.

YTRACIS je určen pro *in vitro* radioaktivní značení léčivých přípravků, které se pak podávají schváleným způsobem.

4.3 Kontraindikace

Nepodávejte YTRACIS přímo pacientovi.

YTRACIS je kontraindikován v následujících případech:

- hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- zjištěné nebo předpokládané těhotenství nebo případ, kdy těhotenství nebylo vyloučeno (viz bod 4.6).

Informace o kontraindikacích konkrétních léčivých přípravků značených yttriem (^{90}Y), připravených použitím YTRACISu, najdete v Souhrnu údajů o přípravku / Příbalové informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být radioaktivním izotopem označen.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obsah lahvičky YTRACISu se nemá podávat přímo pacientovi, ale musí se použít pro radioaktivní značení nosičových molekul, např. monoklonálních protilátek, peptidů či jiných substrátů.

Radioaktivní léčivé přípravky smějí přijímat, používat a podávat pouze oprávněné osoby v určených zdravotnických zařízeních, a jejich příjem, skladování, použití, přeprava a likvidace podléhá předpisům a příslušným povolením kompetentních orgánů.

Radioaktivní léčivé přípravky musí uživatel připravovat způsobem, který vyhovuje požadavkům jak na radiační bezpečnost, tak na farmaceutickou kvalitu.

Informace týkající se zvláštních upozornění a varování pro použití léčivých přípravků značených yttriem (^{90}Y), najdete v Souhrnu údajů o přípravku / Příbalové informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být označen radioaktivním izotopem.

Zvláštní péči je třeba věnovat podávání radioaktivních léčivých přípravků dětem a mladistvým.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Informace týkající se interakcí spojených s použitím léčivých přípravků značených yttriem (^{90}Y), najdete v Souhrnu údajů o přípravku / Příbalové informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být označen radioaktivním izotopem.

4.6 Těhotenství a kojení

YTRACIS je kontraindikován během zjištěného nebo předpokládaného těhotenství nebo v případě, kdy těhotenství nebylo vyloučeno (viz část 4.3 Kontraindikace).

Jakmile je nutné podat radioaktivní léčivé přípravky ženám v plodném věku, je třeba vždy vyloučit možné těhotenství. Každou ženu, u které se nedostavila menstruace, je třeba považovat za těhotnou, pokud se neprokáže opak. Vždy je třeba zvažovat alternativní metody, které nepoužívají ionizující záření.

Radionuklidové postupy prováděné u těhotných žen vedou k ozáření plodu. Dávka absorbovaná dělohou po podání léčivých přípravků značených yttriem (^{90}Y) závisí na konkrétním léčivém přípravku, který má být označen radioaktivním izotopem, a je specifikovaná v Souhrnu údajů o přípravku / Příbalové informaci léčivého přípravku, který má být označen radioaktivním izotopem.

Před podáním radioaktivního léčivého přípravku kojící matce je třeba zvážit, zda lze toto podání přiměřeně odložit na dobu, kdy matka přestane kojit. Nelze-li toto podání odložit, je třeba kojící matce doporučit, aby kojení přerušila.

Informace týkající se použití léčivých přípravků značených yttriem (^{90}Y) v těhotenství a při kojení najdete v Souhrnu údajů o přípravku / Příbalové informaci léčivého přípravku, který má být označen radioaktivním izotopem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie o účincích na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

Účinky na schopnost řídit a používat stroje po léčbě léčivými přípravky značenými yttriem (^{90}Y) budou specifikovány v Souhrnu údajů o přípravku / Příbalové informaci léčivého přípravku, který má být označen radioaktivním izotopem.

4.8 Nežádoucí účinky

Možné vedlejší účinky po nitrožilním podání léčivých přípravků značených yttriem (^{90}Y), připravených značením radioaktivním izotopem použitím YTRACISu, budou záviset na konkrétním použitém léčivém přípravku. Tyto informace budou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku / Příbalové informaci léčivého přípravku, který má být označen radioaktivním izotopem. U každého pacienta musí být působení ionizujícího záření odůvodnitelné očekávaným klinickým prospěchem. Podané množství radioaktivity musí být takové, aby výsledná dávka ozáření byla co možná nejnížší, i když je třeba brát na vědomí nutnost dosáhnout požadovaného léčebného účinku.

Dávka ozáření vyplývající z terapeutického působení může vést k vyššímu výskytu rakoviny a mutací. Ve všech případech je nutné zabezpečit, aby rizika z ozáření byla nižší než z nemoci samotné. Působení ionizujícího záření je spojeno s indukci rakoviny a potenciálním vznikem vrozených vad.

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Přítomnost volného chloridu yttritického (^{90}Y) v těle po neúmyslném podání Ytracisu vede ke zvýšené toxicitě pro kostní dřeň a k poškození hematopoetických kmenových buněk. Proto v případě neúmyslného podání Ytracisu je třeba snížit radiotoxicitu pro pacienta okamžitým podáním (tj. během 1 hodiny) přípravků obsahujících chelatotvorná činidla jako je Ca-DTPA nebo Ca-EDTA, aby se zvýšila eliminace radionuklidu z těla.

Následující přípravky musí být k dispozici v lékařských zařízeních, jež používají Ytracis pro radioaktivní značení nosičových molekul pro terapeutické účely:

- Ca-DTPA (pentetan vápenatý) nebo
- Ca-EDTA (edetan vápenato disodný)

Tato chelatotvorná činidla potlačují radiotoxicitu yttria výměnou mezi vápníkovým iontem a yttriem díky své schopnosti vytvářet ve vodě rozpustné komplexy s chelatotvornými ligandy (DTPA, EDTA). Tyto komplexy se rychle vylučují ledvinami.

1 g chelatotvorných činidel je třeba podat pomalou nitrožilní injekcí během 3-4 minut nebo infúzí (1 g ve 100-250 ml glukózy nebo fyziologického roztoku).

Chelatotvorná účinnost je nejvyšší okamžitě nebo do jedné hodiny od podání, kdy je radionuklid v cirkulaci nebo je k dispozici v tkáňových tekutinách a plazmě. Avšak interval delší než 1 hodina nevyklučuje podání a aktivní činnost chelatotvorného činidla se sníženou účinností. Nitrožilní podávání by nemělo trvat déle než 2 hodiny.

V každém případě je třeba sledovat krevní parametry pacienta a okamžitě provést patřičná opatření, jakmile existují důkazy o poškození kostní dřeně.

Toxicita volného yttria (^{90}Y) vyvolaná in-vivo uvolněním ze značené biomolekuly v těle během terapie může být snížena následným podáním chelatotvorných činidel.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nepoužije se
ATC kód: Nepoužije se

Chlorid yttria (^{90}Y) vzniká přeměnou svého radioaktivního prekurzoru stroncia (^{90}Sr). Přeměňuje se emisí záření beta s maximální energií 2,281 MeV (99,98 %) na stabilní zirkonium (^{90}Zr). Yttrium ^{90}Y má poločas přeměny 2,67 dní (64,1 hodin).

Farmakodynamické vlastnosti léčivých přípravků značených yttriem (^{90}Y), připravených před podáním značením radioaktivním YTRACISem, budou záviset na povaze léčivého přípravku, který má být označen. Viz Souhrn údajů o přípravku / Příbalová informace konkrétního léčivého přípravku, který má být označen.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti léčivých přípravků značených yttriem (^{90}Y), připravených před podáním radioaktivním značením použitím YTRACISu, budou záviset na povaze léčivého přípravku, který má být označen radioaktivním izotopem.

Po nitrožilním podání potkanům chlorid yttria (^{90}Y) rychle mizí z krve. Po 1 a 24 hodinách se radioaktivita krve sníží z 11 % na 0,14 % podaného množství. Dva hlavní orgány, kde se chlorid yttria (^{90}Y) ukládá, jsou játra a kosti. V játrech se 18 % injikované aktivity deponuje 5 minut po injekci. Kumulace v játrech se za 24 hodin po injekci snižuje na 8,4 %. V kostech se procento injikované aktivity zvyšuje z 3,1 % po 5 minutách na 18 % po 6 hodinách a pak postupem času klesá. Vylučování stolicí a močí je pomalé: zhruba 13 % podaného množství se eliminuje za 15 dní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické vlastnosti léčivých přípravků značených yttriem (^{90}Y), připravených před podáním radioaktivním značením YTRACISem, budou záviset na povaze léčivého přípravku, který má být radioaktivním izotopem označen.

K dispozici nejsou žádné údaje o toxicitě chloridu yttria (^{90}Y) ani o jeho vlivu na rozmnožování živočichů nebo o jeho mutagenních či karcinogenních účincích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

30% kyselina chlorovodíková
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Radioaktivní značení nosičových molekul, jako jsou monoklonální protilátky, peptidy či jiné substráty, chloridem yttria (^{90}Y) je velmi citlivé na přítomnost stopových kovových nečistot.

Je důležité, aby veškeré skleněné předměty, injekční jehly atd., používané při přípravě radioaktivních léčivých přípravků, byly řádně očištěny, aby se tak zajistila nepřítomnost těchto stopových kovových nečistot. Z důvodu minimalizace hladiny kovových nečistot je třeba používat pouze injekční jehly (např. nekovové) s prokázanou odolností vůči zředěné kyselině.

6.3 Doba použitelnosti

7 dní od data/hodiny výroby.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním balení.

Uchovávání musí být v souladu s místními předpisy pro radioaktivní látky.

6.5 Druh obalu a velikost balení

2 ml lahvička z bezbarvého skla typu I uzavřená bromobutylovou zátkou potaženou teflonem a s hliníkovým odklápěcím víčkem.

1 lahvička obsahuje 0,5 až 2 ml v závislosti na požadované radioaktivitě (odpovídá 0,925 až 3,700 GBq kalibrovaným tři dny nebo čtyři po datu výroby).

Lahvička se dodává v olověném kontejneru přiměřené tloušťky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podávání radioaktivních léčivých přípravků může ohrozit další osoby externí radiací nebo zamořením z rozlité moči, zvratků atd. Proto je třeba přijmout opatření na ochranu proti ionizujícímu záření v souladu s národními předpisy.

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

Viz bod 12 pro podrobné instrukce o přípravě produktu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CIS bio international
Boîte Postale 32
F-91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX
FRANCIE

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/250/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první autorizace: 24/03/2003

Datum poslední revize: 24/03/2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. DOZIMETRIE

Dávky záření, které obdrží různé orgány po podání léčivého přípravku značeného yttriem (^{90}Y) budou záviset na konkrétním přípravku, který bude označen.

Informace o radiační zátěži po podání YTRACISem značených léčivých přípravků naleznete v Souhrnu údajů o přípravku / Příbalové informaci těchto přípravků.

Následující tabulka uvádí příspěvek k radiační zátěži z yttria (^{90}Y) nenavázaného na značený substrát, případně radiační zátěž po nežádoucím nechtěném nitrožilním podání YTRACISu.

Dozimetrické odhady vycházejí ze studie biodistribuce u potkanů a výpočty byly upraveny v souladu s doporučeními MIRD/ICRP 60. Časové intervaly měření byly 5 minut, 1 hodina, 6 hodin, 1 den, 4 dny a 15 dní.

Dávky pro orgány (mGy/MBq) a efektivní dávka (Sv/GBq) podané aktivity ^{90}Y .

Absorbovaná dávka na jednotku podané aktivity(mGy/ MBq)							
Orgán	Dosp. muž 70 kg	Dospělá žena 57 kg	15 let	10 let	5 let	1 rok	Novorozenec
Ledviny	5,06	5,50	6,10	8,75	13,0	24,1	66,1
Játra	2,41	3,29	3,29	5,20	7,89	15,8	38,1
Moč. měch.	2,11	2,78	2,78	4,31	6,87	13,5	35,8
Vaječníky	---	0,88	0,92	3,1	5,6	13,6	29,6
Děloha	---	0,29	0,3	5,7	8,8	16,3	6,15
Slezina	0,85	1,04	1,27	2,02	3,23	6,12	17,1
Kosti	0,30	0,29	0,29	0,53	0,98	1,37	2,41
Srdce	0,26	0,33	0,34	0,54	0,87	1,60	3,18
Plíce	0,11	0,14	0,17	0,24	0,37	0,75	2,13
Střeva	0,10	0,11	0,13	0,23	0,39	0,78	2,02
Svaly	0,05	0,08	0,09	0,20	0,68	1,36	1,79
Varlata	0,01	---	0,03	0,23	0,26	0,36	0,51
Efektivní dávka (Sv/1 GBq podané radioaktivity)							
	Dosp. muž	Dospělá žena	15 let	10 let	5 let	1 rok	Novorozenec
	0,65	0,70	0,74	1,50	2,50	5,42	12,8

Efektivní dávka pro tento přípravek je po intravenózním podání 1 GBq 700 mSv pro dospělou ženu o hmotnosti 57 kg a 650 mSv pro 70 kg dospělého muže.

12. NÁVOD NA PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Před použitím je třeba zkontrolovat balení a radioaktivitu. Radioaktivitu lze změřit pomocí ionizační komory. Yttrium (^{90}Y) je čistý beta-zářič, proto je měření ionizační komorou velmi citlivé na geometrické faktory, a proto by se mělo provádět pouze v geometrických podmínkách, které byly přiměřeně ověřeny.

Je třeba dodržovat obvyklá opatření týkající se sterility a ochrany před ionizujícím zářením.

Lahvička se nesmí nikdy otevírat a musí být uložena ve svém olověném krytu. Přípravek musí být asepticky odebrán zátkou s použitím sterilní jehly a injekční stříkačky na jedno použití po dezinfekci zátky.

Je třeba provést příslušná aseptická opatření, vyhovující požadavkům správné výrobní praxe, aby byla zachována sterilita YTRACISu a sterilita během celého procesu značení.

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

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.