

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

YTRACIS Markerzubereitung, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml sterile Lösung enthält 1,850 GBq (^{90}Y)Yttrium(III)-chlorid entsprechend 92 ng Yt am Datum der Kalibrierung.

Eine Durchstechflasche enthält 0,925 bis 3,700 GBq (siehe Abschnitt 6.5).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Markerzubereitung, Lösung.

Klare, farblose Lösung, frei von Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nur für die radioaktive Markierung von Trägermolekülen, die speziell für die radioaktive Markierung mit diesem Radionuklid entwickelt und zugelassen wurden.

| |
|---|
| Markerzubereitung – Nicht zur direkten Anwendung an Patienten bestimmt! |
|---|

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

YTRACIS darf nur von Spezialisten mit entsprechender Erfahrung verwendet werden.

Die für die radioaktive Markierung benötigte Menge YTRACIS und die Menge des (^{90}Y)Yttrium-markierten Arzneimittels, das dann anschließend angewendet wird, hängt von dem radioaktiv zu markierenden Arzneimittel und dessen Anwendungsbereich ab. Siehe dazu die "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"/"Packungsbeilage" des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels.

YTRACIS dient der radioaktiven *in vitro*-Markierung von Arzneimitteln, die anschließend auf die zugelassene Art und Weise zu geben sind.

4.3 Gegenanzeigen

YTRACIS darf dem Patienten nicht direkt appliziert werden.

YTRACIS ist in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Bestätigte oder vermutete Schwangerschaft oder wenn eine Schwangerschaft nicht sicher ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.6).

Informationen über Gegenanzeigen bestimmter mit (⁹⁰Y)Yttrium-markierter Arzneimittel, die durch radioaktive Markierung mit YTRACIS zubereitet werden, sind der "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"/"Packungsbeilage" des jeweiligen zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Inhalt der Durchstechflasche mit YTRACIS darf dem Patienten nicht direkt gegeben werden, sondern muss für die radioaktive Markierung von Trägermolekülen wie monoklonalen Antikörpern, Peptiden oder anderen Substraten verwendet werden.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von speziell autorisierten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Einrichtungen in Empfang genommen und verwendet werden. Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, Transport und Entsorgung unterliegen den Vorschriften und entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Behörden.

Die Zubereitung radioaktiver Arzneimittel hat vom Anwender unter Berücksichtigung der einschlägigen Bestimmungen des Strahlenschutzes sowie den Anforderungen an die pharmazeutische Qualität zu erfolgen.

Informationen über Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von (⁹⁰Y)Yttrium-markierten Arzneimitteln sind der "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"/"Packungsbeilage" des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

Mit besonderer Sorgfalt sollte bei der Anwendung von radioaktiv markierten Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen vorgegangen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Informationen über Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von (⁹⁰Y)Yttrium-markierten Arzneimitteln sind der "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"/"Packungsbeilage" des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

YTRACIS ist kontraindiziert, wenn eine Schwangerschaft nachweislich vorliegt oder vermutet wird bzw. wenn eine Schwangerschaft zuvor nicht sicher ausgeschlossen wurde (siehe dazu auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Wenn bei gebärfähigen Frauen die Notwendigkeit besteht, radioaktiv markierte Arzneimittel anzuwenden, ist grundsätzlich abzuklären, ob eine Schwangerschaft besteht. Bei Ausbleiben der Monatsblutung ist eine Frau bis zum Beweis des Gegenteils als schwanger einzustufen. Es sollten immer alternative Methoden in Betracht gezogen werden, die keine ionisierende Strahlung beinhalten.

Behandlungsmethoden, die den Einsatz von Radionukliden beinhalten, bedeuten bei schwangeren Frauen immer auch eine Strahlenbelastung für das ungeborene Kind. Die nach der Anwendung von (⁹⁰Y)Yttrium-markierten Arzneimitteln auf den Uterus einwirkende Strahlung hängt von dem jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittel ab und ist der "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"/"Packungsbeilage" des entsprechenden Arzneimittels zu entnehmen.

Bevor ein radioaktiv markiertes Arzneimittel einer stillenden Mutter gegeben wird, ist zu prüfen, ob die Anwendung auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillzeit verschoben werden kann. Falls sich die Anwendung nicht verschieben lässt, muss eine stillende Mutter angewiesen werden, abzustillen.

Informationen über die Anwendung von (⁹⁰Y)Yttrium-markierten Arzneimitteln während Schwangerschaft und Stillzeit sind der "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"/"Packungsbeilage" des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen nach der Behandlung mit (⁹⁰Y)Yttrium-markierten Arzneimittel sind der "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"/"Packungsbeilage" des jeweiligen Arzneimittels zu entnehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen in Folge einer intravenösen Gabe von (⁹⁰Y)Yttrium-markierten Arzneimitteln, die durch die radioaktive Markierung mit YTRACIS zubereitet werden, hängen von dem jeweiligen Arzneimittel ab. Diesbezügliche Informationen sind der "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"/"Packungsbeilage" des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen. Bei jedem Patienten ist abzuwägen, ob die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung den zu erwartenden klinischen Nutzen rechtfertigt. Die anzuwendende Aktivität ist so zu wählen, dass die resultierende Strahlendosis so niedrig wie möglich ist, um die beabsichtigte therapeutische Wirkung zu erzielen.

Die aus der therapeutischen Exposition resultierende Strahlendosis kann eine höhere Inzidenz von Krebserkrankungen und Mutationen zur Folge haben. In allen Fällen ist es notwendig sicherzustellen, dass die Risiken der Bestrahlung geringer sind als die, die unmittelbar von der zu behandelnden Erkrankung ausgehen.

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung wird mit der Entstehung von Krebserkrankungen und einem Potential für die Entwicklung von angeborenen Missbildungen in Verbindung gebracht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen - Traisengasse 5 - 1200 WIEN – ÖSTERREICH - Fax: +43 (0) 50 555 36207 - Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Das Vorliegen von freiem (^{90}Y)Yttrium(III)-chlorid im Körper nach einer versehentlichen Gabe von YTRACIS hat eine vermehrte Knochenmarkstoxizität und Schädigung der hämatopoetischen Stammzellen zur Folge. Daher muss im Fall einer unbeabsichtigten Gabe von YTRACIS die Radiotoxizität für den Patienten möglichst gering gehalten werden durch die sofortige (d.h. innerhalb einer Stunde erfolgende) Gabe von Zubereitungen, die Chelatbildner enthalten, wie Ca-DTPA oder Ca-EDTA, damit die Elimination des Radionuklids aus dem Organismus beschleunigt wird.

In medizinischen Einrichtungen, die YTRACIS zur radioaktiven Markierung von Trägermolekülen zu therapeutischen Zwecken einsetzen, müssen die folgenden Antidote vorrätig gehalten werden:

- Ca-DTPA (Trinatriumcalciumdiethylentriaminpentaacetat) oder
- Ca-EDTA (Calciumdinatriummethylen-diamintetraacetat)

Diese Chelatbildner wirken der von (^{90}Y)Yttrium ausgehenden Radiotoxizität durch einen Austausch des Calciumions gegen (^{90}Y)Yttrium aufgrund ihrer Fähigkeit zur Bildung wasserlöslicher Komplexe mit den chelatbildenden Liganden (DTPA, EDTA) entgegen. Diese Komplexe werden rasch über die Nieren ausgeschieden.

1 g der Chelatbildner sollten langsam über 3 – 4 Minuten intravenös injiziert oder als Infusion gegeben werden (1 g in 100 - 250 ml Dextrose oder normaler Kochsalzlösung).

Die Chelatbildung ist am stärksten unmittelbar bzw. in der ersten Stunde nach erfolgter Exposition, wenn das Radionuklid in den Gewebeflüssigkeiten und dem Plasma zirkuliert bzw. diese erreicht. Wenn jedoch bereits mehr als eine Stunde seit Expositionsbeginn verstrichen ist, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass ein Chelatbildner nicht mehr erfolgreich als Antidot eingesetzt werden kann. Die intravenöse Gabe sollte jedoch nicht um mehr als 2 Stunden verzögert erfolgen.

In jedem Fall müssen die hämatologischen Parameter des Patienten überwacht und sofort entsprechende Gegenmaßnahmen eingeleitet werden, wenn sich Hinweise auf eine Knochenmarksschädigung ergeben.

Die Toxizität von unkonjugiertem (^{90}Y)Yttrium, welches durch *in-vivo*-Freisetzung von dem markierten Biomolekül während der Therapie im Körper freigesetzt werden kann, kann durch eine anschließende Applikation von Chelatbildnern verringert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht anwendbar
ATC-Code: Nicht anwendbar

(^{90}Y)Yttrium(III)-chlorid entsteht durch den Zerfall der radioaktiven Vorläufersubstanz Strontium (^{90}Sr). Es zerfällt unter Freisetzung von Beta-Strahlung einer maximalen Energie von 2,281 MeV (99,98 %) in stabiles Zirkonium (^{90}Zr).
(^{90}Y)Yttrium hat eine Halbwertszeit von 2,67 Tagen (64,1 Stunden).

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von (^{90}Y)Yttrium-markierten Arzneimitteln, die vor der Anwendung durch eine radioaktive Markierung mit YTRACIS zubereitet werden, hängen von der Art des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels ab. Siehe dazu auch die "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"/"Packungsbeilage" des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von (^{90}Y)Yttrium-markierten Arzneimitteln, die vor der Anwendung durch eine radioaktive Markierung mit YTRACIS zubereitet werden, hängen von der Art des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels ab.

Bei der Ratte wird (^{90}Y)Yttrium(III)-chlorid nach intravenöser Gabe rasch aus dem Blut eliminiert. Die Radioaktivität im Blut geht von 11,00 % der angewendeten Dosis nach 1 Stunde auf 0,14 % nach 24 Stunden zurück. Die zwei Hauptorgane, in denen sich (^{90}Y)Yttrium(III)-chlorid anreichert, sind Leber und Knochen. In der Leber werden 18 % der injizierten Aktivität 5 Minuten nach der Injektion aufgenommen. Die Aufnahme in die Leber geht 24 Stunden nach erfolgter Injektion auf 8,4 % zurück. In den Knochen steigt der Prozentsatz der injizierten Aktivität von 3,1 % nach 5 Minuten auf 18 % nach 6 Stunden an und fällt dann mit der Zeit wieder ab. Die Ausscheidung über Stuhl und Urin erfolgt langsam: circa 13 % der gegebenen Aktivität werden in 15 Tagen eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die toxikologischen Eigenschaften von (^{90}Y)Yttrium-markierten Arzneimitteln, die vor der Anwendung durch eine radioaktive Markierung mit YTRACIS zubereitet werden, hängen von der Art des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels ab.

Es sind keine Daten zur Toxizität von (^{90}Y)Yttrium(III)-chlorid noch Angaben über seine Wirkungen auf die Reproduktion bei Tieren bzw. das mutagene oder karzinogene Potential verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure 30%
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die radioaktive Markierung von Trägermolekülen wie monoklonalen Antikörpern, Peptiden oder anderen Substraten mit (⁹⁰Y)Yttrium(III)-chlorid kann leicht durch Verunreinigungen durch Metallspuren beeinträchtigt werden.

Es ist daher wichtig, dass alle für die Zubereitung des radioaktiv markierten Arzneimittels verwendeten Glasartikel, Injektionsnadeln usw. sorgfältig gesäubert werden, um sicherzustellen, dass diese nicht durch solche Metallspuren verunreinigt sind. Es dürfen ausschließlich Injektionsnadeln (z.B. nichtmetallische) für Spritzen verwendet werden, die nachweislich beständig gegenüber verdünnter Säure sind, um das Ausmaß der Verunreinigung durch Metallspuren so gering wie möglich zu halten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

7 Tage ab Datum/Stunde der Herstellung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Lagerung muss gemäss den nationalen Vorschriften für radioaktives Material erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas vom Typ I, mit einem teflonbeschichteten Bromobutylgummistopfen und einem Aluminiumsiegel verschlossen.

1 Durchstechflasche enthält 0,5 bis 2 ml (entsprechend 0,925 bis 3,700 GBq, kalibriert drei oder vier Tage nach Datum der Herstellung) in Abhängigkeit von der gewünschten Radioaktivität.

Die Durchstechflasche wird in einem Bleigefäß von entsprechender Dicke geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Verabreichung von radioaktiven Arzneimitteln birgt für andere Personen Risiken, die von einer äußerlichen Bestrahlung oder Kontamination durch verschütteten Urin, Erbrochenem usw. ausgehen. Es sind daher entsprechende Strahlenschutzmaßnahmen in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften zu treffen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln siehe Abschnitt 12.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/250/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 24/03/2003
Letzte Verlängerung der Zulassung: 24/03/2008

10. STAND DER INFORMATION

03/2015

11. DOSIMETRIE

Die von den unterschiedlichen Organen nach der Gabe eines (⁹⁰Y)Yttrium-markierten Arzneimittels aufgenommene Strahlendosis hängt von dem speziellen radioaktiv zu markierenden Arzneimittel ab.

Informationen zur Strahlendosimetrie der verschiedenen Arzneimittel nach Gabe in Form der radioaktiv markierten Zubereitung sind der "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"/"Packungsbeilage" des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

Mit Hilfe der untenstehenden Dosimetrietabelle kann der Anteil an der Strahlenbelastung von nicht-konjugiertem (⁹⁰Y)Yttrium nach erfolgter Gabe eines (⁹⁰Y)Yttrium-markierten Arzneimittels oder nach versehentlicher direkter intravenöser Injektion von YTRACIS abgeschätzt werden.

Die Schätzwerte der Strahlendosimetrie gingen auf eine Studie zur Biodistribution bei der Ratte zurück und die Berechnungen wurden in Übereinstimmung mit den MIRD/ICRP 60 Empfehlungen vorgenommen. Die Zeitpunkte, zu denen die Bestimmungen vorgenommen wurden, waren nach 5 Minuten, 1 Stunde, 6 Stunden, 1 Tag, 4 Tage und 15 Tagen.

Von den Organen aufgenommene Strahlendosis (mGy/MBq injiziert) und Effektivdosis (Sv/GBq injiziert).

| Aufgenommene Dosis pro gegebener Einheit Aktivität (mGy/MBq) | | | | | | | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------|---------------------|
| Organ | Erwachsener Mann 70 kg | Erwachsene Frau 57 kg | 15 Jahre | 10 Jahre | 5 Jahre | 1 Jahr | Neugeborenes |
| Nieren | 5,06 | 5,50 | 6,10 | 8,75 | 13,0 | 24,1 | 66,1 |
| Leber | 2,41 | 3,29 | 3,29 | 5,20 | 7,89 | 15,8 | 38,1 |
| Blase | 2,11 | 2,78 | 2,78 | 4,31 | 6,87 | 13,5 | 35,8 |
| Ovarien | --- | 0,88 | 0,92 | 3,1 | 5,6 | 13,6 | 29,6 |
| Uterus | --- | 0,29 | 0,3 | 5,7 | 8,8 | 16,3 | 6,15 |
| Milz | 0,85 | 1,04 | 1,27 | 2,02 | 3,23 | 6,12 | 17,1 |
| Knochen | 0,30 | 0,29 | 0,29 | 0,53 | 0,98 | 1,37 | 2,41 |
| Herz | 0,26 | 0,33 | 0,34 | 0,54 | 0,87 | 1,60 | 3,18 |
| Lungen | 0,11 | 0,14 | 0,17 | 0,24 | 0,37 | 0,75 | 2,13 |
| Darm | 0,10 | 0,11 | 0,13 | 0,23 | 0,39 | 0,78 | 2,02 |
| Muskeln | 0,05 | 0,08 | 0,09 | 0,20 | 0,68 | 1,36 | 1,79 |
| Hoden | 0,01 | --- | 0,03 | 0,23 | 0,26 | 0,36 | 0,51 |
| Effektive Dosis (Sv/1 gegebenes GBq) | | | | | | | |
| | Mann | Frau | 15 Jahre | 10 Jahre | 5 Jahre | 1 Jahr | Neugeb. |
| | 0,65 | 0,70 | 0,74 | 1,50 | 2,50 | 5,42 | 12,8 |

Für dieses Arzneimittel lag die effektive Dosis nach einer intravenös injizierten Aktivität von 1 GBq bei 700 mSv für eine erwachsene Frau mit einem Gewicht von 57 kg und bei 650 mSv für einen erwachsenen Mann mit einem Gewicht von 70 kg.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Vor der Anwendung sollte die Unversehrtheit der Verpackung und die Radioaktivität überprüft werden. Die Aktivitätsmessung kann unter Verwendung einer Ionisationskammer erfolgen. (⁹⁰Y)Yttrium ist ein reiner Beta-Strahler. Die Aktivitätsmessungen mit einer Ionisationskammer ist stark abhängig von geometrischen Faktoren und sollten daher nur unter geometrischen Bedingungen durchgeführt werden, die entsprechend validiert sind. Die üblichen Vorsichtsmaßnahmen bezüglich Sterilität und Radioaktivität sind zu beachten.

Die Durchstechflasche darf auf keinen Fall geöffnet werden und auch die Bleiabschirmung darf nicht entfernt werden. Der Inhalt der Durchstechflasche sollte unter aseptischen Bedingungen nach Durchstechen des zuvor desinfizierten Stopfens mit einer sterilisierten Einwegnadel auf eine Spritze gezogen werden.

Es sollten entsprechende Vorbereitungen für aseptische Bedingungen getroffen werden, die den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechen, um die Sterilität von YTRACIS zu erhalten und sterile Bedingungen während des Markierungsvorganges sicherzustellen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.