

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

YTRACIS precursore radiofarmaceutico, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione sterile contiene 1,850 GBq di ittrio (⁹⁰Y) cloruro, alla data di calibrazione, corrispondenti a 92 ng di ittrio.

Un flaconcino contiene da 0,925 a 3,700 GBq (vedere paragrafo 6.5).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione di precursore radiofarmaceutico.

Soluzione limpida, incolore, priva di particelle sospese.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il prodotto deve essere utilizzato solamente per la radiomarcatura di molecole carrier che sono state specificamente sviluppate ed autorizzate per la radiomarcatura con questo radionuclide.

Precursore radiofarmaceutico – non previsto per l'applicazione diretta ai pazienti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

YTRACIS deve essere usato soltanto da parte di medici specialisti con un'ideale esperienza.

La quantità di YTRACIS necessaria per la radiomarcatura e la quantità di medicinale radiomarcato con ittrio [⁹⁰Y] somministrato successivamente dipendono dal medicinale radiomarcato e dal suo utilizzo. Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il Foglio Illustrativo del corrispondente medicinale da radiomarcare.

YTRACIS è utilizzato per la radiomarcatura in vitro di medicinali da somministrare successivamente secondo autorizzata via.

4.3 Controindicazioni

Non somministrare YTRACIS direttamente al paziente.

YTRACIS è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Gravidanza accertata o sospetta o nel caso che la gravidanza non sia stata del tutto esclusa (vedere paragrafo 4.6).

Per informazioni sulle controindicazioni verso particolari medicinali radiomarcanti con ittrio [^{90}Y], preparati con YTRACIS, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il Foglio illustrativo del corrispondente medicinale da radiomarcare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il contenuto del flaconcino di YTRACIS non deve essere somministrato direttamente al paziente ma deve essere usato per la radiomarcatura di molecole carrier quali gli anticorpi monoclonali, i peptidi o altri substrati.

I medicinali radioattivi devono essere ricevuti, usati e somministrati soltanto da parte di persone autorizzate ed in ambienti clinici appositamente designati. Il ricevimento, lo stoccaggio, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento di tali prodotti sono soggetti a particolari disposizioni e al rilascio di specifiche autorizzazioni da parte delle autorità competenti.

I medicinali radioattivi devono essere preparati dall'utilizzatore in modo tale da soddisfare sia i requisiti relativi alla sicurezza nei confronti delle radiazioni che quelli relativi alla qualità farmaceutica.

Per informazioni sulle avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego per i medicinali radiomarcanti con ittrio [^{90}Y], vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il Foglio illustrativo del corrispondente medicinale da radiomarcare.

E' necessario prestare particolare attenzione durante la somministrazione di medicinali radioattivi a bambini ed adolescenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Per informazioni sulle interazioni legate all'uso di medicinali radiomarcanti con ittrio [^{90}Y], vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il Foglio illustrativo del corrispondente medicinale da radiomarcare.

4.6 Gravidanza e allattamento

YTRACIS è controindicato in caso di gravidanza accertata o sospetta o nel caso che una gravidanza non sia stata del tutto esclusa. (vedere sezione 4.3 Controindicazioni).

Quando si rende necessario somministrare medicinali radioattivi a donne in età fertile, è sempre necessario informarsi preventivamente circa un'eventuale gravidanza. Qualsiasi donna che abbia saltato una mestruazione deve essere considerata come gravida fino a prova contraria e quindi è necessario prendere in considerazione terapie alternative che non comprendano radiazioni ionizzanti.

Le procedure con radionuclidi eseguite su donne in gravidanza comportano la somministrazione di dosi di radiazioni al feto.

La dose assorbita dall'utero dopo la somministrazione di medicinali radiomarcati con ittrio (^{90}Y) dipende dallo specifico medicinale da radiomarcare e deve essere indicata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto/Foglio illustrativo del corrispondente medicinale da radiomarcare.

Prima di somministrare un medicinale radioattivo ad una donna che allatta, è necessario valutare se sia possibile ritardare ragionevolmente la somministrazione fino alla fine dell'allattamento stesso. Nel caso che non sia possibile ritardare la somministrazione del prodotto, la donna dovrà sospendere l'allattamento al seno.

Per informazioni sull'uso di medicinali radiomarcati con ittrio [^{90}Y] durante la gravidanza e l'allattamento, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il Foglio illustrativo del corrispondente medicinale da radiomarcare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Le informazioni sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dopo l'uso di medicinali radiomarcati con ittrio [^{90}Y] dovranno essere riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio illustrativo del corrispondente medicinale da radiomarcare.

4.8 Effetti indesiderati

I possibili effetti collaterali dopo la somministrazione endovenosa di medicinali radiomarcati con ittrio [^{90}Y] preparati con YTRACIS, dipenderanno dallo specifico medicinale utilizzato. Tali informazioni devono essere riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio illustrativo del corrispondente medicinale da radiomarcare. Per ciascun paziente, l'esposizione alle radiazioni ionizzanti deve essere giustificata sulla base del possibile beneficio clinico. L'attività somministrata deve essere tale che la dose di radiazione che ne risulta sia quanto più bassa possibile, tenendo presente allo stesso tempo il risultato terapeutico che si vuole raggiungere.

La dose di radiazioni risultante dall'esposizione terapeutica può provocare un'umentata incidenza di cancro e mutazioni. In ogni caso, è necessario accertarsi che i rischi derivanti dall'irradiazione siano inferiori a quelli legati alla malattia stessa.

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è legata all'induzione di cancro ed a possibile sviluppo di difetti ereditari.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La presenza di ittrio (^{90}Y) cloruro libero nell'organismo dopo una somministrazione accidentale di Ytracis provocherà un aumento della tossicità a livello del midollo osseo e ad un danno delle cellule staminali ematopoietiche. Quindi, in caso di somministrazione accidentale di Ytracis, è necessario ridurre la radiotossicità per il paziente mediante la somministrazione immediata (entro 1 ora) di preparati contenenti chelanti quali il Ca-DTPA o il Ca-EDTA allo scopo di favorire l'eliminazione del radionuclide dall'organismo.

Presso le istituzioni mediche che usano Ytracis per la radiomarcatura di molecole carrier a scopo terapeutico devono essere disponibili le seguenti preparazioni:

Ca-DTPA (dietilentriamminopentaacetato di calcio trisodico) o

Ca-EDTA (etilendiamminotetraacetato di calcio disodico)

Tali agenti chelanti inibiscono la radiotossicità dell'ittrio mediante uno scambio fra lo ione calcio e l'ittrio in virtù della loro capacità di formare complessi idrosolubili con i ligandi chelanti (DTPA, EDTA). Tali complessi sono eliminati rapidamente attraverso i reni.

1 g di agente chelante deve essere somministrato mediante una lenta iniezione endovenosa della durata di 3-4 minuti o per infusione (1 g in 100-250 ml di destrosio o normale soluzione fisiologica).

L'efficacia degli agenti chelanti è massima immediatamente o entro un'ora dall'esposizione quando il radionuclide è in circolo o disponibile nei liquidi tissutali e nel plasma. Tuttavia, un intervallo >1 ora post-esposizione non preclude la somministrazione e l'efficacia dell'azione del chelante con una diminuzione dell'efficacia. La somministrazione endovenosa non dovrebbe essere protratta per oltre 2 ore.

In ogni caso, è necessario controllare i parametri ematici del paziente e devono essere intraprese tutte le azioni necessarie in caso di danno evidente al midollo osseo.

La tossicità dell'ittrio libero (^{90}Y) dovuta al rilascio in vivo dalle biomolecole marcate nel corpo durante la terapia potrebbe essere ridotta per mezzo di una post-somministrazione di agenti chelanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Non applicabile

Codice ATC: Non applicabile

L'ittrio (^{90}Y) cloruro è prodotto per decadimento del suo precursore radioattivo stronzio (^{90}Sr). Decade per emissione di radiazioni beta con energia massima di 2,281 MeV (99,98%) a zirconio stabile (^{90}Zr).

L'ittrio (^{90}Y) possiede un'emivita di 2,67 giorni. (64,1 ore).

Le proprietà farmacodinamiche dei medicinali radiomarcati con ittrio (^{90}Y) usando YTRACIS, prima della somministrazione, dipenderanno dalla natura del medicinale da radiomarcare. Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il Foglio illustrativo del corrispondente medicinale da radiomarcare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dei medicinali radiomarcati con ittrio (^{90}Y) preparati mediante radiomarcatura con YTRACIS, prima della somministrazione, dipenderanno dalla natura del medicinale da radiomarcare.

Nel ratto, dopo la somministrazione endovenosa, l'ittrio (^{90}Y) cloruro viene eliminato rapidamente dal sangue. Da 1 a 24 ore dopo la somministrazione, la radioattività nel sangue diminuisce dall'11,1% allo 0,14% dell'attività somministrata. I due organi principali nei quali si distribuisce l'ittrio (^{90}Y) cloruro sono il fegato e le ossa. Nel fegato il 18% dell'attività iniettata viene assorbito 5 minuti dopo la somministrazione. Successivamente l'assorbimento nel fegato diminuisce fino all'8,4% 24 ore dopo la somministrazione. Nel tessuto osseo, la percentuale dell'attività iniettata aumenta dal 3,1% dopo 5 minuti al 18% dopo 6 ore, e quindi diminuisce nel tempo. L'eliminazione nelle feci e nelle urine è molto lenta: circa il 13% dell'attività somministrata è eliminata entro 15 giorni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le proprietà tossicologiche dei medicinali radiomarcanti con ittrio (^{90}Y) preparati mediante radiomarcatura con YTRACIS prima della somministrazione dipenderanno dalla natura del medicinale da radiomarcare.

Non sono disponibili dati sulla tossicità dopo la somministrazione di ittrio (^{90}Y) cloruro, né sui suoi effetti sulla riproduzione negli animali o sul suo potenziale mutageno o cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico 30%

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

La radiomarcatura di molecole carrier quali gli anticorpi monoclonali, i peptidi o altri substrati con ittrio (^{90}Y) è molto sensibile alla presenza di impurità di tracce di metalli.

E' importante che tutta la vetreria, gli aghi e le siringhe utilizzate per la preparazione del medicinale radiomarcato vengano puliti accuratamente per garantire l'assenza di impurità di tali tracce di metalli. Devono essere usati aghi da siringa resistenti agli acidi diluiti (es. non metallici) onde ridurre al minimo i livelli delle impurità delle tracce di metalli.

6.3 Periodo di validità

7 giorni dalla data/ora di produzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

La conservazione del prodotto deve essere eseguita in accordo con le disposizioni nazionali per i prodotti radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 2 ml, tipo insulina, di vetro incolore di tipo I, chiusa con un tappo di gomma rivestito di Teflon e capsula di alluminio.

1 flaconcino contiene da 0,5 a 2 ml (pari a 0,925 – 3,700 GBq calibrato 3 o 4 giorni dopo la data di produzione) a seconda della radioattività da erogare.

Il flaconcino è presentato protetto da una schermatura di spessore appropriato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La somministrazione di medicinali radiattivi presenta dei rischi per altre persone derivanti da radiazione esterna o da contaminazione provocata da versamento accidentale di urina, vomito etc. Quindi è necessario adottare le misure previste dalle disposizioni nazionali vigenti per la protezione dalle radiazioni.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Per istruzioni dettagliate per la preparazione del medicinale, vedere paragrafo 12.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/250/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24/03/2003

Data dell'ultimo rinnovo: 24/03/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

La dose di radiazione ricevuta dai vari organi dopo la somministrazione di un medicinale radiomarcato con ittrio (^{90}Y) dipenderà dallo specifico medicinale da radiomarcare.

Le informazioni sulla dosimetria di ciascun medicinale, dopo la somministrazione della preparazione radiomarcata, sono ottenibili nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo del corrispondente medicinale da radiomarcare.

La tabella dosimetrica seguente consente di valutare il contributo dell'ittrio (^{90}Y) non coniugato alla dose di radiazione dopo la somministrazione di un medicinale radiomarcato con ittrio (^{90}Y) o successiva ad un'iniezione endovenosa accidentale di YTRACIS.

Le stime dosimetriche sono state basate su uno studio di biodistribuzione condotto nel ratto ed i calcoli sono stati effettuati secondo le indicazioni MIRDCRP 60. Gli intervalli di misurazione sono stati di 5 minuti, 1 ora, 6 ore, 1 giorno, 4 giorni e 15 giorni.

Dosi somministrate agli organi (mGy/MBq iniettati) e dose efficace (Sv/GBq iniettati).

Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)							
Organo	Adulto maschio 70 kg	Adulto femmina 57 kg	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno	Neonato
Reni	5,06	5,50	6,10	8,75	13,0	24,1	66,1
Fegato	2,41	3,29	3,29	5,20	7,89	15,8	38,1
Vescica	2,11	2,78	2,78	4,31	6,87	13,5	35,8
Ovaio	---	0,88	0,92	3,1	5,6	13,6	29,6
Utero	---	0,29	0,3	5,7	8,8	16,3	6,15
Milza	0,85	1,04	1,27	2,02	3,23	6,12	17,1
Osso	0,30	0,29	0,29	0,53	0,98	1,37	2,41
Cuore	0,26	0,33	0,34	0,54	0,87	1,60	3,18
Polmoni	0,11	0,14	0,17	0,24	0,37	0,75	2,13
Intestino	0,10	0,11	0,13	0,23	0,39	0,78	2,02
Muscolo	0,05	0,08	0,09	0,20	0,68	1,36	1,79
Testicoli	0,01	---	0,03	0,23	0,26	0,36	0,51
Dose efficace (Sv/1 GBq somministrati)							
	Adulto maschio	Adulto femmina	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno	Neonato
	0,65	0,70	0,74	1,50	2,50	5,42	12,8

Per questo prodotto, la dose efficace risultante da un'attività iniettata per via endovenosa pari a 1 GBq è di 700 mSv per una femmina adulta di 57 kg e di 650 mSv per un maschio adulto di 70 kg.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Prima dell'uso, dovranno essere controllate la confezione e la radioattività. L'attività deve essere misurata usando una camera di ionizzazione. L'ittrio (^{90}Y) è un emettitore beta puro. Le misurazioni dell'attività mediante camera di ionizzazione sono molto sensibili a fattori geometrici e quindi devono essere eseguite soltanto in condizioni geometriche opportunamente convalidate. E' necessario osservare le normali precauzioni di sterilità e protezione dalle radiazioni.

Il flaconcino non deve essere mai aperto e deve essere conservato all'interno della sua schermatura piombata. Il prodotto deve essere prelevato in modo asettico attraverso il tappo usando un ago ed una siringa sterili monouso dopo disinfezione del tappo.

Devono essere adottate le opportune precauzioni di sterilità secondo i requisiti delle Norme di Buona Fabbricazione farmaceutica, onde mantenere la sterilità di YTRACIS e la sterilità per tutta la durata dell'esecuzione della procedura di marcatura.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

CIS bio international
Boîte Postale 32
91192 GIF-SUR-YVETTE Cedex
Francia

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 7 presentata nel Modulo 1.8.1. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco