

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yttriga radiofarmaco precursore, soluzione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione sterile contiene 0,1-300 GBq d'Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) alla data e ora di riferimento (corrispondente a 0,005-15 microgrammi d'Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ )) (come ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) cloruro).

Ogni flaconcino da 3 ml contiene 0,1-300 GBq, corrispondenti a 0,005-15 microgrammi d'Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) alla data e ora di riferimento. Il volume è di 0,02 -3 ml.

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 0,1-300 GBq, corrispondenti a 0,005-15 microgrammi d'Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) alla data e ora di riferimento. Il volume è di 0,02 -3 ml.

L'attività specifica teorica è di 20 GBq/microgrammi d'Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) (vedere paragrafo 6.5)

L'ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) cloruro è prodotto attraverso il decadimento del suo precursore radioattivo Strontium ( $^{90}\text{Sr}$ ). Decade attraverso l'emissione di radiazioni beta di 2,281 MeV (99,98 %) di massima energia a Zirconium ( $^{90}\text{Zr}$ ) stabile.

L'Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) ha una emivita di 2,67 giorni (64,1 ore).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Radiofarmaco precursore, soluzione. Soluzione limpida e incolore, priva di particelle sospese.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Da utilizzarsi solo per la radiomarcatura di molecole carrier appositamente sviluppate ed autorizzate per la radiomarcatura con questo radionuclide.

Radiofarmaco precursore – Non destinato alla somministrazione diretta in pazienti.
--

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Yttriga deve essere utilizzato soltanto da specialisti con esperienza nella radiomarcatura *in vitro*.

#### Posologia

La quantità di Yttriga necessaria per la radiomarcatura e la quantità di medicinale marcato con Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) che sarà successivamente somministrato dipenderà dal prodotto medicinale radiomarcato e dal suo utilizzo. Si faccia riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto / foglio illustrativo dello specifico medicinale che deve essere radiomarcato.

#### Modo di somministrazione

Yttriga deve essere utilizzato per la marcatura radioattiva *in vitro* di prodotti medicinali che saranno in seguito somministrati attraverso la via approvata.

Ulteriori informazioni sulla preparazione del prodotto sono disponibili al paragrafo 12

### 4.3 Controindicazioni

Non somministrare direttamente ai pazienti.

Yttriga è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità all'ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) cloruro o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti

I medicinali radiomarcati con ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) sono controindicati nei seguenti casi:

- Gravidanza sospetta o accertata; o nel caso in cui la gravidanza non sia stata esclusa (vedere paragrafo 4.6)

Per informazioni sulle controindicazioni verso specifici prodotti medicinali marcati con Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) preparati mediante radiomarcatura con Yttriga, si faccia riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto / foglio illustrativo dello specifico medicinale che deve essere radiomarcato.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Il contenuto della flaconcino di Yttriga non deve essere somministrato direttamente al paziente ma deve essere utilizzato per la radiomarcatura di molecole carrier, come anticorpi monoclonali, peptidi ed altri substrati.

I radiofarmaci devono essere ricevuti, utilizzati e somministrati solo da persone autorizzate in strutture cliniche appositamente designate. Il ricevimento, lo stoccaggio, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti a particolari disposizioni e al rilascio di specifiche autorizzazioni da parte delle autorità competenti.

I radiofarmaci devono essere preparati dall'utilizzatore in modo da soddisfare sia le norme di sicurezza per la radiazione che le esigenze di qualità farmaceutica.

Per le informazioni riguardanti le avvertenze speciali e precauzioni d'impiego di medicinali marcati con Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ), si faccia riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto / foglio illustrativo dello speciale medicinale che deve essere radiomarcato.

Precauzioni speciali dovranno essere prese durante la somministrazione di prodotti medicinali radioattivi nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 2 e 16 anni).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati eseguiti studi di interazione dell'ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) cloruro con altri medicinali poiché Yttriga è un precursore in forma di soluzione per la radiomarcatura di medicinali.

Per informazioni riguardanti le interazioni associate all'uso di medicinali marcati con Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) si faccia riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto / foglio illustrativo dello specifico medicinale che deve essere radiomarcato.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne potenzialmente fertili

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e dopo il trattamento.

##### Gravidanza

I medicinali radiomarcati con Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) sono controindicati durante la gravidanza accertata o sospetta e quando la stessa non sia stata esclusa (vedere paragrafo 4.3).

##### Allattamento

Prima di somministrare un medicinale radioattivo a una donna che sta allattando, si deve considerare se il trattamento possa ragionevolmente essere rimandato fino a quando la madre abbia smesso di allattare. Se la somministrazione non può essere rimandata, la madre che allatta deve essere avvisata di interrompere l'allattamento.

Ulteriori informazioni riguardanti l'uso di un medicinale marcato con Itrio ( $^{90}\text{Y}$ ) durante la gravidanza e l'allattamento sono specificate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del medicinale che deve essere radiomarcato.

#### Fertilità

Ulteriori informazioni riguardanti l'uso di un medicinale marcato con Itrio ( $^{90}\text{Y}$ ) relativamente alla fertilità sono specificate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del medicinale che deve essere radiomarcato.

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

Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari dopo il trattamento con prodotti medicinali radiomarcati con Itrio ( $^{90}\text{Y}$ ) saranno specificati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto / foglio illustrativo dello speciale medicinale che deve essere radiomarcato.

### **4.8 Effetti indesiderati**

I possibili effetti collaterali dopo la somministrazione endovenosa di un medicinale marcato con Itrio ( $^{90}\text{Y}$ ), preparato mediante marcatura con Yttriga, dipenderanno dallo specifico medicinale utilizzato. Tale informazione sarà contenuta nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto / foglio illustrativo dello speciale medicinale che deve essere radiomarcato.

Per ciascun paziente, l'esposizione alle radiazioni ionizzanti deve essere giustificata sulla base di un possibile beneficio clinico. L'attività somministrata deve essere tale che la dose di radiazione risultante sia quanto più bassa possibile, tenendo conto della necessità di ottenere il risultato terapeutico desiderato.

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è legata all'induzione del cancro e al potenziale sviluppo di difetti ereditari.

La dose radioattiva risultante dall'esposizione terapeutica può avere come conseguenza una più alta incidenza di cancro e di mutazioni. In tutti i casi, è necessario assicurarsi che i rischi della radiazione siano minori di quelli della malattia stessa.

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 dell'itrio ( $^{90}\text{Y}$ ) cloruro libero nell'organismo dopo una somministrazione accidentale di Yttriga, provocherà un aumento della tossicità a livello di midollo osseo e a un grave danno alle cellule staminali ematopoietiche.

Quindi, in caso di una somministrazione accidentale di Yttriga, la radiotossicità nel paziente dovrà essere ridotta con l'immediata (ad esempio entro un'ora) somministrazione di preparati contenenti agenti chelanti quali Ca-DTPA o Ca-EDTA al fine di favorire l'eliminazione del radionuclide dall'organismo.

Le seguenti preparazioni devono essere disponibili nelle strutture mediche che facciano uso di Yttriga per la marcatura di molecole carrier per scopi terapeutici.

- Ca-DTPA (Trisodio Calcio dietilentriamminopentaacetato) o
- Ca-EDTA (Calcio Disodio etilendiamminotetracetato)

Questi agenti chelanti inibiscono la radiotossicità dell'Ittrio attraverso uno scambio tra lo ione Calcio e l'Ittrio grazie alla loro capacità di formare complessi idrosolubili con i ligandi chelanti (DTPA, EDTA). Questi complessi sono velocemente eliminati attraverso i reni.

Un grammo (1 g) di agente chelante deve essere somministrato attraverso iniezione endovenosa lenta della durata di 3 – 4 minuti o attraverso infusione (1 g in 100 – 250 ml di destrosio, o normale soluzione fisiologica).

L'efficacia degli agenti chelanti è maggiore immediatamente dopo o entro l'ora dal trattamento, quando il radionuclide è in circolo o disponibile nei liquidi tissutali e nel plasma. Ciò nonostante, un intervallo post-esposizione superiore a un'ora non preclude la somministrazione e l'efficacia dell'agente chelante.

La somministrazione endovenosa non deve protrarsi per più di 2 ore.

Ad ogni modo, i parametri ematici del paziente devono essere monitorati e appropriate misure devono essere intraprese immediatamente nel caso ci fosse evidenza di danno al midollo osseo.

La tossicità dell'Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) libero dovuta al rilascio in vivo dalla biomolecola marcata nell'organismo durante la terapia potrebbe essere ridotta dalla successiva somministrazione di agenti chelanti.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri radiofarmaceutici terapeutici, codice ATC: V10X

Le proprietà farmacodinamiche dei medicinali marcati con Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) preparati mediante la marcatura radioattiva con Yttriga, precedente alla somministrazione, dipenderanno dalla natura dello specifico medicinale che deve essere radiomarcato.

Si faccia riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto / foglio illustrativo del prodotto medicinale da essere radiomarcato.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche dei medicinali marcati con Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) preparati mediante la radiomarcatura con Yttriga, prima della somministrazione, dipenderanno dalla natura del prodotto medicinale da essere radiomarcato.

Nel ratto, dopo la somministrazione endovenosa, l'Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) cloruro viene velocemente eliminato dal sangue. Dopo 1 e 24 ore la somministrazione, la radioattività nel sangue diminuisce dall'11,0 % al 0,14% dell'attività somministrata. I due organi principali dove l'Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) cloruro si distribuisce sono il fegato e le ossa. Nel fegato, il 18% dell'attività introdotta viene assorbita 5 min. dopo l'iniezione.

L'assorbimento del fegato diminuisce quindi all'8,4 % 24 ore dopo l'iniezione. Nelle ossa, la percentuale di attività introdotta aumenta dal 3,1% nei 5 min. al 18 % in 6 ore e quindi diminuisce con il tempo. L'eliminazione nelle feci e nell'urina è lenta: attorno al 31 % dell'attività somministrata è eliminata entro i 15 giorni.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le proprietà tossicologiche dei medicinali marcati con Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) preparati mediante la radiomarcatura con Yttriga prima della somministrazione, dipenderanno della natura del prodotto che deve essere radiomarcato.

Non esistono informazioni disponibili sulla tossicità dell'Ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) cloruro né dei suoi effetti sulla riproduzione negli animali o del suo potenziale mutageno o cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido cloridrico (0,04 M)

### **6.2 Incompatibilità**

La radiomarcatura con ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) cloruro di medicinali, come gli anticorpi monoclonali, i peptidi o altri substrati, è molto sensibile alla presenza di impurità di tracce di metalli. E' importante che tutti gli strumenti in vetro, gli aghi delle siringhe, ecc, usati per la preparazione di prodotti medicinali radiomarcati siano lavati accuratamente per assicurare l'assenza di tali tracce d'impurità metalliche. Devono essere utilizzati soltanto aghi da siringa (per esempio non metallici) con provata resistenza ad acidi diluiti onde minimizzare i livelli di impurità delle tracce di metalli.

### **6.3 Periodo di validità**

Fino a 12 giorni dalla data di produzione.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Le condizioni di conservazione devono essere in accordo con la normativa nazionale per i materiali radioattivi.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro incolore di tipo I da 3 ml con fondo a V, o flaconcino in vetro incolore di tipo I da 10 ml con una base piatta, con tappo di silicone, chiuso con un sigillo in alluminio.

Confezione: 1 flaconcino. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il flaconcino può contenere una pressione alta dovuta alla radiolisi.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH  
Robert-Rössle-Str. 10  
D-13125 Berlin  
Germania

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/05/322/001 (flaconcino con fondo a V da 3 ml)  
EU/1/05/322/002 (flaconcino con base piatta da 10 ml)

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/01/2006

Data del rinnovo: 06/01/2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## 11. DOSIMETRIA

La dose di radiazione ricevuta dai diversi organi dopo la somministrazione endovenosa di un medicinale marcato con Itrio ( $^{90}\text{Y}$ ) dipende dallo specifico prodotto radiomarcato. Informazioni sulla dosimetria di ciascun medicinale, dopo la somministrazione della preparazione radio marcata, saranno disponibili nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto/Foglio Illustrativo del corrispondente medicinale da radiomarcare.

La seguente tabella di dosimetria viene riportata per valutare il contributo dell'Itrio ( $^{90}\text{Y}$ ) non coniugato alla dose di radiazione a seguito della somministrazione di un medicinale marcato con Itrio ( $^{90}\text{Y}$ ) o risultante da una iniezione endovenosa accidentale di Yttrig.

I calcoli dosimetrici sono basati su uno studio di distribuzione condotto sul ratto ed i calcoli sono stati effettuati in accordo con le raccomandazioni MIRD/ICRP 60. I parametri di tempo per le misurazioni sono stati 5 min., 1, 6, 24, 96 e 360 ore.

Dose assorbita per unità d'attività somministrata (mGy/MBq)						
Organo	Adulto (70 kg)	15 anni (50 kg)	10 anni (30 kg)	5 anni (17 kg)	1 anno (10 kg)	Neonato (5 kg)
Surrenali	7,23 E-01	1,09 E+00	2,53 E+00	3,62 E+00	7,23 E+00	2,17 E+01
Sangue	4,20 E-02	6,29 E-02	1,47 E-01	2,10 E-01	4,19 E-01	1,26 E+00
Midollo	2,58 E+00	3,88 E+00	9,05 E+00	1,29 E+01	2,58 E+01	7,75 E+01
Cervello	8,60 E-03	1,29 E-02	3,01 E-02	4,30 E-02	8,60 E-02	2,58 E-01
Carcassa	5,82 E-01	8,72 E-01	2,04 E+00	2,91 E+00	5,82 E+00	1,75 E+01
Colon	2,30 E-02	3,46 E-02	8,06 E-02	1,15 E-01	2,30 E-01	6,91 E-01
Femore	7,76 E+00	1,16 E+01	2,72 E+01	3,88 E+01	7,76 E+01	2,33 E+02
Contenuto gastro-intestinale	1,22 E-01	1,83 E-01	4,26 E-01	6,09 E-01	1,22 E+00	3,66 E+00
Cuore	2,53 E-01	3,79 E-01	8,85 E-01	1,26 E+00	2,53 E+00	7,59 E+00
Ileo	1,16 E-02	1,74 E-02	4,06 E-02	5,81 E-02	1,16 E-01	3,48 E-01
Reni	2,35 E+00	3,53 E+00	8,24 E+00	1,18 E+01	2,35 E+01	7,06 E+01
Fegato	1,27 E+00	1,91 E+00	4,46 E+00	6,37 E+00	1,27 E+01	3,82 E+01
Polmoni	4,23 E-01	6,34 E-01	1,48 E+00	2,11 E+00	4,23 E+00	1,27 E+01
Ovaia	3,33 E-01	4,99 E-01	1,17 E+00	1,66 E+00	3,33 E+00	9,99 E+00
Pancreas	7,90 E-02	1,18 E-01	2,76 E-01	3,95 E-01	7,90 E-01	2,37 E+00
Muscolo Scheletrico	6,12 E-04	9,17 E-04	2,14 E-03	3,06 E-03	6,12 E-03	1,83 E-02
Cute	1,02 E-01	1,53 E-01	3,58 E-01	5,11 E-01	1,02 E+00	3,06 E+00
Milza	4,90 E-01	7,36 E-01	1,72 E+00	2,45 E+00	4,90 E+00	1,47 E+01
Stomaco	6,47 E-02	9,70 E-02	2,26 E-01	3,23 E-01	6,47 E-01	1,94 E+00
Timo	7,34 E-02	1,10 E-01	2,57 E-01	3,67 E-01	7,34 E-01	2,20 E+00
Tiroide	9,99 E-01	1,50 E+00	3,50 E+00	5,00 E+00	9,99 E+00	3,00 E+01
Vescica urinaria	3,62 E-01	5,44 E-01	1,27 E+00	1,81 E+00	3,62 E+00	1,09 E+01

Utero	1,51 E-02	2,26 E-02	5,28 E-02	7,55 E-02	1,51 E-01	4,53 E-01
<b>Dose effettiva (mSv/MBq)</b>	<b>6,65 E-01</b>	<b>9,98 E-01</b>	<b>2,33 E+00</b>	<b>3,33 E+00</b>	<b>6,65 E+00</b>	<b>1,99 E+1</b>

Per questo prodotto la dose effettiva risultante da un'attività iniettata per via endovenosa pari a 1 GBq, per un adulto di 70 kg, è 665 mSv.

## 12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Prima dell'uso dovranno essere controllate la confezione e la radioattività.

L'attività può essere misurata utilizzando una camera di ionizzazione. L'Yttrio ( $^{90}\text{Y}$ ) è un emettitore beta puro. Le misurazioni dell'attività utilizzando una camera di ionizzazione sono molto sensibili ai fattori geometrici e devono quindi essere eseguite solo in condizioni geometriche che sono state opportunamente validate.

Devono essere rispettate le precauzioni per quanto riguarda la sterilità e la radioattività.

Il flaconcino non deve mai essere aperto e deve essere tenuto entro la sua protezione di piombo.

Il prodotto deve essere prelevato in modo asettico attraverso il tappo utilizzando un ago e una siringa sterilizzati e monouso dopo aver disinfettato il tappo.

Devono essere adottate le appropriate precauzioni di sterilità, in accordo con le norme della Buona Pratica di Produzione Farmaceutica, così da mantenere la sterilità di Yttrio e conservare la sterilità durante tutte le procedure di marcatura. La somministrazione di medicinali radioattivi crea rischi per altre persone, derivanti da radiazione esterna o da contaminazione mediante contatto accidentale urina, vomito, ecc.

Devono essere adottate le misure previste dalla normativa nazionale vigente per la radioprotezione.

I medicinali non utilizzati o il materiale di scarto deve essere smaltito in accordo con la normativa vigente locale.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL E 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

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH  
Officina di Braunschweig  
Gieselweg 1  
D-38110 Braunschweig  
Germania

**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.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco