

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citrato de erbio (^{169}Er) coloidal CIS bio international 111 MBq/ml suspensión inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Citrato de erbio (^{169}Er): 111 MBq/ml en la fecha de calibración.

El erbio-169 (^{169}Er) es un emisor de radiación beta (energías máximas: 343,6 keV, probabilidad de emisión del 42%, y 352,0 keV, probabilidad de emisión del 58%) y radiación gamma de intensidad débil (energía: 8,4 keV, probabilidad de emisión del 0,2%). Su periodo de semidesintegración es de 9,40 días. La radiactividad relacionada con las principales impurezas emisoras gamma constituye un máximo del 0,38 % de la radiactividad total en la fecha de calibración.

Excipiente(s) con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Suspensión coloidal blanca lechosa con un tamaño mediano de partícula entre 3 μm y 6 μm y con un pH entre 5,5 y 7,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

El citrato de erbio (^{169}Er) está indicado en adultos para el tratamiento de las monoartritis u oligoartritis reumatoideas de una o algunas articulaciones pequeñas de la mano y el pie cuando fracasa el tratamiento intrarticular con corticoides, o cuando éste está contraindicado.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La actividad administrada depende del tipo de articulación, del espesor sinovial y de la cantidad de derrame de la articulación. Se recomiendan las siguientes actividades:

- 10 a 20 MBq para las articulaciones interfalángicas proximales o distales
- 20 a 40 MBq para las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas
- 20 a 80 MBq para las articulaciones trapezometacarpianas

Pueden realizarse varias sinoviortesis radioisotópicas de forma simultánea o sucesiva.

No debe repetirse la administración una inyección de coloide radiactivo en una articulación hasta que hayan transcurrido seis meses al menos. Dos inyecciones fallidas no deben ser seguidas de tratamientos posteriores.

Forma de administración

Vial multidosis

La inyección debe realizarse exclusivamente por vía intraarticular con control artrográfico. El procedimiento recomendado es el siguiente:

- Anestesia local de la articulación, por ejemplo con xilocaína al 1 % o 2 %,
- Evacuación de cualquier derrame articular
- Inyección intraarticular de la suspensión coloidal de citrato de erbio (^{169}Er)
- Inyección por la misma vía de un corticoide (por ejemplo acetato de hidrocortisona o acetato de prednisolona)
- Antes de retirar la aguja, lavarla con suero salino o con una solución de corticoide para evitar el reflujo y una posible radionecrosis cutánea.

Esta administración debe ir seguida de una inmovilización de la articulación tratada mediante férulas (miembros superiores), o por reposo del paciente durante 48 horas al menos (miembros inferiores) (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes indicados en la sección 6.1.
- Embarazo
- Lactancia
- Niños y pacientes jóvenes menores de 20 años.
- Artritis séptica.
- Infecciones cutáneas locales o presencia de alteraciones de piel en la zona de inyección
- Rotura reciente de un quiste sinovial con comunicación con la cavidad articular

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Justificación del balance riesgo/beneficio individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del posible beneficio. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

Después del procedimiento

Tras la administración, la articulación tratada debe ser inmovilizada para limitar la difusión extraarticular del radiofármaco (ver sección 4.2)

Debe restringirse el contacto directo con niños pequeños y mujeres embarazadas.

Advertencias específicas

Deben observarse rigurosamente las condiciones de asepsia durante la inyección. La radiosinoviortesis está sometida a los mismos riesgos que la aplicación de cualquier procedimiento de punción articular para la aplicación de un tratamiento intraarticular.

Para las precauciones sobre el peligro medioambiental, ver sección 6.6.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis; esto es esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El citrato de erbio (^{169}Er) puede liberarse del citrato de erbio coloidal por una interacción local con medios de contraste de rayos X que contengan EDTA u otros agentes quelantes.

En el caso de medios de contraste conteniendo EDTA u otros agentes quelantes, el riesgo de interacciones con citrato de erbio (^{169}Er) está determinado sobre todo por la tasa de eliminación del medio de contraste. Los medios de contraste iónicos, de alta osmolaridad y monoméricos no iónicos de baja osmolaridad son eliminados de las articulaciones sanas con una vida media de entre 30 y 60 minutos. Este tiempo puede ser más corto aún en el caso de articulaciones reumáticas. No obstante se recomienda la observancia de un margen de seguridad de ocho horas entre la aplicación de medios de contraste de rayos X y el citrato de erbio (^{169}Er) para eliminar el riesgo de interacción.

Dada la baja tasa de eliminación de los medios de contraste diméricos no iónicos conteniendo EDTA u otros agentes quelantes, debe observarse un margen de seguridad de tres días.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Cuando sea necesario administrar radiofármacos a mujeres en edad fértil, es importante determinar si está o no embarazada. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un posible embarazo (si la mujer ha sufrido un retraso en la menstruación, si el período es muy irregular, etc.), se deben ofrecer a la paciente técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes (si existiesen).

Anticoncepción

Si la sinoviortesis radiosiotópica resulta indispensable en una mujer fértil, debe instaurarse una contracepción eficaz antes de la administración del radiofármaco y continuarla varios meses después del tratamiento.

Embarazo

El uso de citrato de erbio (^{169}Er) está contraindicado en mujeres embarazadas debido a la potencial difusión extraarticular del radiofármaco y la exposición del feto a la radiación (ver sección 4.3).

Lactancia

El citrato de erbio (^{169}Er) está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se recomienda conducir vehículos o utilizar máquinas debido a la inmovilización de la articulación después de la administración.

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra cómo se reflejan las frecuencias en esta sección:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raras ($< 1/10.000$)
No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

En esta tabla se clasifican las reacciones adversas de acuerdo con la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA.

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	Término preferente	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Artritis infecciosa	No conocida

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	Término preferente	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Dolor Inflamación	Frecuente Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artritis aguda Reducción de la movilidad de la articulación Hinchazón articular	Muy frecuente Frecuente No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrosis dérmica Dermatitis bullosa Trastornos de pigmentación Eritema Erupción Prurito	No conocida Muy rara Frecuente Muy rara No conocida No conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

- Reparición de fenómenos inflamatorios (artritis aguda) en el 40 % de los casos en la primera semana tras la administración
- Frecuente reducción de la función articular durante un mes

Otros trastornos

La exposición a radiaciones ionizantes está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. La incidencia de cáncer y mutaciones es mayor a dosis terapéuticas. En todos los casos es necesario asegurar que los riesgos de la radiación son inferiores a los de la propia enfermedad. La dosis efectiva (E) es 6,6 mSv cuando se administra la máxima dosis recomendada de 80 MBq de erbio (^{169}Er) coloidal por articulación.

La frecuencia de aberraciones cromosómicas sirve como un indicador cuantitativo de daño celular y correlaciona, bajo ciertas condiciones, con la dosis aplicada. Sin embargo, investigaciones especiales de aberraciones cromosómicas en linfocitos periféricos no han revelado un aumento significativo en la cantidad de cromosomas dicéntricos (aberraciones cromosómicas relacionadas con la radiación) como resultado de la radiosinoviortesis con citrato de erbio (^{169}Er).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Como el uso del erbio (^{169}Er) coloidal está reservado a profesionales sanitarios debidamente entrenados, la posibilidad de que se produzca una sobredosis es muy reducida. Sin embargo, en el caso de administración de una sobredosis de citrato de erbio (^{169}Er), se aplicará el mismo tratamiento normalmente usado para la sinovitis radiogénica.

Dada la baja tasa de eliminación del organismo del radionucleido, la dosis especificada no puede reducirse. La articulación debe inmovilizarse y enfriarse si es necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: radiofármacos antiinflamatorios terapéuticos; código ATC: V10AX04.

Mecanismo de acción

La actividad terapéutica se basa en los efectos de la radiación beta sobre la membrana sinovial. El alcance máximo de la radiación beta liberada en el tejido es 1,0 mm aproximadamente.

El coloide radiactivo introducido en el área de la articulación es fagocitado por las células sinoviales de la superficie, conduciendo la radiación superficial de la membrana sinovial a la necrosis y coagulación de la superficie de los sinoviocitos, seguida por el rechazo del tejido necrótico y una pronunciada reacción inflamatoria delimitada.

Efectos farmacodinámicos

Después de un período de varios meses, hay fibrosis y esclerosis sinovial con una disminución del crecimiento e inflamación subdérmica de la articulación. El tamaño y la cantidad de los pliegues sinoviales son reducidos.

No obstante las áreas de sinovitis pueden persistir, llevando a la reconstitución de una membrana neosinovial, con o sin sinovitis atenuada persistente. Esta evolución histológica ocurre en paralelo a la resolución gradual de los signos clínicos de la inflamación articular.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El producto se administra como una dosis intraarticular única para radiosinovectomía. El citrato de erbio (^{169}Er) coloidal se distribuye homogéneamente a través de la articulación y es fagocitado por las células sinoviales, llevando a la irradiación terapéutica de la sinovia.

Captación por los órganos

El citrato de erbio (^{169}Er) se usa como una preparación coloidal. Esta forma coloidal estimula la fagocitosis y reduce la posibilidad de difusión en el sistema linfático regional y ganglios linfáticos. El tamaño mediano de las partículas de este producto oscila entre 3 μm y 6 μm . Posibles pérdidas desde la articulación a los ganglios linfáticos regionales, y por tanto la posibilidad de exposición a la radiación de linfocitos y del hígado, depende en gran medida del movimiento de la articulación, por lo que debe inmovilizarse durante 48 horas.

Eliminación / Semivida

La forma coloidal reduce igualmente el riesgo de migración extra-articular. Este riesgo de migración puede ser reducido aún por la administración intra-articular simultánea de corticoides y por inmovilización de la articulación durante dos días.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La DL50 del citrato de erbio por vía intraperitoneal es de 63 mg/kg en cobaya y de 122 mg/kg en ratón.

La masa de citrato de erbio correspondiente a una inyección terapéutica del producto es de 13 mg como máximo (es decir, de 6 mg de erbio).

Este medicamento no está indicado para una administración continua o regular. No se han realizado estudios de mutagenicidad ni de carcinogenicidad a largo plazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Ácido nítrico

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 4.2.

6.3. Periodo de validez

18 días a partir de la fecha de fabricación.

La fecha y hora de caducidad se indican en el embalaje exterior y en cada envase.

Después de la primera extracción conservarlo en nevera (2°C – 8°C) y usar en las 8 horas siguientes.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C en su envase original.

Para las condiciones de conservación tras la primera extracción, ver sección 6.3.

El almacenamiento debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de 15 ml de vidrio incoloro, tipo I de la Farmacopea Europea, cerrado con tapón de goma y cápsula de aluminio. El vial se acondiciona con un contenedor blindado plomado.

Tamaño del envase: 1 vial multidosis conteniendo de 0,1 a 10 ml (11 – 1110 MBq en la fecha de calibración).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Advertencias generales

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal cualificado, que esté debidamente autorizado para el uso y manipulación de radionúclidos, y en centros asistenciales autorizados.. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados por el usuario de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas.

Si en cualquier momento durante la preparación de este producto se compromete la integridad de este vial el radiofármaco no debe utilizarse.

La administración debe realizarse de modo que se minimice el riesgo de contaminación del medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio utilizar un blindaje adecuado.

Conservar el vial en su protección de plomo.

El producto está listo para su uso y no debe diluirse antes de la administración.

Antes de usar, comprobar el embalaje, pH y actividad.

No abrir nunca el vial. Después de desinfectar el tapón, extraer asépticamente con una jeringa estéril de un solo uso con aguja la suspensión a través del tapón.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CIS bio international
RN 306 - Saclay
B.P. 32; F-91192 Gif sur Yvette
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76457

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Septiembre de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020

DOSIMETRÍA

Las dosis absorbidas estimadas a nivel de la articulación son las indicadas en la siguiente tabla:

Articulaciones	Actividad inyectada (MBq)	Dosis absorbida (Gy) a nivel de la articulación *			
		a 0,1 mm de profundidad de sinovial	a 0,2 mm de profundidad de sinovial	a 0,3 mm de profundidad de sinovial	a 0,4 mm de profundidad de sinovial
Interfalángicas proximales y distales	10 a 20	910 a 1820	330 a 660	130 a 260	50 a 100
Metacarpofalángicas o metatarsofalángicas	20 a 40	1820 a 3640	660 a 1320	260 a 520	100 a 200
Trapezometacarpianas	20 a 80	1820 a 7280	660 a 2640	260 a 1040	100 a 400

* : Valores máximos en ausencia de fuga extra-articular

La exposición a la radiación en los ganglios linfáticos regionales varía con la cantidad de la radiactividad linfogénica dispersada y el número de ganglios linfáticos que acumulan radiactividad. Con la aplicación intraarticular de 80 MBq de citrato de erbio (¹⁶⁹Er) y una acumulación asumida del 3 % en los ganglios

linfáticos regionales, la exposición a la radiación puede variar entre 45,6 Gy (acumulación en un ganglio linfático) y 11,5 Gy (acumulación en cuatro ganglios linfáticos).

La exposición a la radiación puede estimarse con la ayuda de la tabla dosimétrica incluida más abajo. Los valores de la exposición estimada a la radiación se basan en un modelo de cálculo (OLINDA/ICRP 53 y 60).

Tabla 1: Dosis de radiación absorbida por los órganos (mGy/MBq de actividad inyectada/% de dispersión) y dosis efectiva tras la administración de 80 MBq y suponiendo una dispersión extraarticular del 10 % (mSv).

Organo diana	mGy/MBq/% dispersión	Inyección de 80 MBq con 10% de dispersión mGy
Bazo	0,105	84
Hígado	0,0702	56,2
Médula ósea roja	0,0156	12,5
Células osteogénicas	0,00717	5,7
Riñones	0,000131	0,1
Utero	0,000131	0,1
Testículos	0,000131	0,1
Ovarios	0,000131	0,1
Otros órganos	0,000131	0,1
Cuerpo entero	0,00261	2,1
	mSv/MBq/% dispersión	mSv
Dosis efectiva	0,00820	6,6

Ganglios linfáticos y articulaciones no son parte del cálculo de la dosis efectiva.

La dosis efectiva tras la aplicación intraarticular de 80 MBq es de 6,6 mSv con una dispersión asumida de actividad desde la articulación del 10 %.

Con una actividad administrada de 80 MBq la dosis de radiación típica en los órganos críticos es de: un ganglio linfático acumulante con un 3 % de captación, 45,6 Gy; cuatro ganglios linfáticos acumuladores con un 3 % de captación, 11,5 Gy; bazo, 84 Gy; e hígado, 56 Gy.

Si no se inmoviliza la articulación tratada, esto puede suponer una exposición a la radiación de los ganglios linfáticos regionales y una exposición importante a la radiación de los linfocitos.

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Producto listo para su uso

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es>