

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quadramet 1,3 GBq/ml solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 1,3 GBq/ml de Samario (¹⁵³Sm) lexidronam pentasódico en la fecha de referencia (que corresponden a 20 - 80 µg/ml de samario por vial)

La actividad específica de samario es de aproximadamente 16 a 65 MBq/µg de samario

Cada vial contiene 2 a 4 GBq en la fecha de referencia.

El samario-153 emite partículas beta de energía intermedia y un fotón gamma que puede registrarse en imágenes, y tiene un período de 46,3 horas (1,93 días). En la Tabla 1 se recogen las emisiones primarias de radiación del samario-153

TABLA 1: DATOS SOBRE LA EMISIÓN PRINCIPAL DE RADIACIÓN DEL SAMARIO-153

<u>Radiación</u>	<u>Energía (keV)*</u>	<u>Abundancia</u>
Beta	640	30 %
Beta	710	50 %
Beta	810	20 %
Gamma	103	29 %

* Se enumera la energía máxima de las emisiones beta: la energía media de la partícula beta es de 233 keV.

Excipiente con efecto conocido: sodio 8,1 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente, entre incolora y de color ámbar claro con un pH de 7,0 a 8,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Quadramet está indicado para el alivio del dolor óseo en pacientes con múltiples metástasis esqueléticas osteoblásticas dolorosas que captan los bisfosfonatos marcados con tecnecio (^{99m}Tc) en la gammagrafía ósea.

Antes de administrar el tratamiento hay que confirmar la presencia de metástasis osteoblásticas que captan los bisfosfonatos marcados con tecnecio (^{99m}Tc).

4.2 Posología y forma de administración

Quadramet sólo debe ser administrado por médicos con experiencia en el uso de radiofármacos, y tras una evaluación oncológica completa del paciente realizada por médicos cualificados.

Posología

La dosis recomendada de Quadramet es de 37 MBq por kg de peso corporal.

Población pediátrica

QUADRAMET no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Quadramet se administrará por vía intravenosa lenta a través de una vía establecida durante un período de un minuto. Quadramet no debe diluirse antes de su empleo.

En general, los pacientes que responden a Quadramet experimentan el inicio del alivio del dolor en la semana siguiente al tratamiento. El alivio del dolor puede durar de 4 semanas a 4 meses. Los pacientes que experimentan una reducción del dolor pueden ser animados a reducir su consumo de analgésicos opioides.

La repetición de la administración de Quadramet se basará en la respuesta individual del paciente al tratamiento anterior y en los síntomas clínicos. Hay que respetar un intervalo mínimo de 8 semanas, sujeto a la recuperación de una función medular ósea adecuada.

Los datos sobre la seguridad de la administración reiterada son escasos, y se basan en el uso compasivo del producto.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo (etilendiaminotetrametilfosfonato (EDTMP) o fosfonatos similares) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en mujeres embarazadas (ver sección 4.6).
- en pacientes que hayan recibido quimioterapia o radioterapia externa hemicorporal en las 6 semanas previas.

Quadramet sólo se emplea como agente paliativo, y no debe utilizarse a la vez que la quimioterapia mielotóxica porque puede aumentar la mielotoxicidad.

No debe utilizarse a la vez que otros bisfosfonatos si se demuestra que existe interferencia con bisfosfonatos marcados con tecnecio (^{99m}Tc) en las gammagrafías óseas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si no se dispone de datos clínicos se adaptará la actividad inyectada a la función renal.

No se recomienda utilizar Quadramet en pacientes con evidencias de compromiso de la reserva medular ósea causada por tratamientos anteriores o por la enfermedad, a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere a sus riesgos.

Dado que después de la administración se puede producir una supresión de la médula ósea se realizarán recuentos hemáticos semanales durante 8 semanas como mínimo, comenzando 2 semanas después de la administración de Quadramet, o hasta que se recupere una función medular adecuada.

Se indicará al paciente que ingiera (o que reciba por vía intravenosa) un mínimo de 500 ml de líquidos antes de la inyección, y que orine con la mayor frecuencia posible después de la inyección, para así reducir al mínimo la exposición de la vejiga a la radiación.

Como el aclaramiento de Quadramet es rápido, transcurridas 6-12 horas desde la administración no es necesario tomar precauciones con respecto a la radiactividad eliminada con la orina.

En el caso de pacientes incontinentes hay que adoptar precauciones especiales, como el sondaje vesical, en las seis horas siguientes a la administración, para reducir al mínimo el riesgo de contaminación radiactiva de la vestimenta, la ropa de cama y el entorno del paciente. En los demás pacientes se recogerá la orina durante 6 horas como mínimo.

Los pacientes con obstrucción urinaria serán sondados.

Los radiofármacos sólo pueden ser recibidos, utilizados y administrados por personas autorizadas en instalaciones clínicas designadas a tal efecto. La recepción, conservación, uso, transporte y eliminación se someten a las normas y licencias correspondientes de los organismos oficiales locales competentes.

Los radiofármacos serán preparados cumpliendo los requisitos de calidad farmacéutica y de seguridad radiactiva. Se tomarán las precauciones asépticas correspondientes, en cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación para productos farmacéuticos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado el potencial de efectos aditivos sobre la médula ósea, este tratamiento no debe administrarse junto con quimioterapia o radioterapia externa. Quadramet se puede administrar después de cualquiera de estos tratamientos, si la médula ósea se encuentra recuperada.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Quadramet está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3). Debe descartarse de forma rigurosa la posibilidad de embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y todo el periodo de seguimiento.

Lactancia

No existen datos clínicos disponibles con relación a la excreción de Quadramet en leche humana. Por lo tanto, si se considerara necesario administrar Quadramet, se suspenderá la lactancia sustituyéndola por leche artificial, desechando la leche extraída.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Se han descrito descensos en los leucocitos y plaquetas y anemia entre los pacientes tratados con Quadramet.

En los ensayos clínicos, el recuento de leucocitos y plaquetas disminuyó hasta un nadir aproximado del 40 % al 50 % del basal 3-5 semanas después de administrar una dosis y regresó, casi siempre, hasta los niveles previos al tratamiento a las 8 semanas.

Los escasos pacientes que experimentaron una toxicidad hematopoyética de grado 3 o 4 tenían, habitualmente, antecedentes recientes de radioterapia externa o quimioterapia o habían sufrido una enfermedad rápidamente progresiva con probable afectación de la médula ósea.

Las notificaciones posteriores a la comercialización de trombocitopenia incluyeron casos aislados de hemorragia intracraneal y casos con resultado de muerte.

Un pequeño número de pacientes experimenta un aumento transitorio del dolor óseo, muy poco después de la inyección (reacción de exacerbación). Este suele ser leve y autolimitado y aparece en las primeras 72 horas de la inyección. Dichas reacciones responden generalmente a los analgésicos.

Se han notificado reacciones adversas del fármaco tales como náuseas, vómitos, diarrea y sudoración.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que incluyen casos raros de reacción anafiláctica tras la administración de Quadramet.

Un pequeño número de pacientes experimentó compresiones medulares/radiculares, coagulación intravascular diseminada y accidentes cerebrovasculares. La aparición de estos acontecimientos puede estar relacionada con la evolución de la enfermedad. Cuando existen metástasis vertebrales a nivel cervical y dorsal no se puede descartar un aumento del riesgo de compresión de la médula espinal.

La dosis radiactiva resultante de la exposición terapéutica puede aumentar la incidencia de cáncer y mutaciones. En todos los casos es necesario comprobar que los riesgos de radiación son inferiores a los de la propia enfermedad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

El producto sólo debe ser administrado por personal cualificado en instalaciones autorizadas. Por lo tanto, la posibilidad de sobredosis farmacológica es remota.

Los riesgos previsibles se asocian a la administración inadvertida de un exceso de radiactividad. Se puede limitar la dosis de radiación recibida por el organismo estimulando la diuresis y orinando a menudo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos radiofarmacéuticos para la paliación del dolor, varios
Código ATC: V10BX02

Mecanismo de acción

Quadramet muestra afinidad por el tejido óseo y se concentra en las zonas de recambio óseo, asociado íntimamente a la hidroxiapatita.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios realizados en ratas han puesto de manifiesto que Quadramet es aclarado rápidamente de la sangre y se localiza en las zonas de crecimiento de la matriz ósea, más concretamente, en la capa de la sustancia osteoide que sufre mineralización.

Eficacia clínica y seguridad

En los estudios clínicos en los que se utilizaron técnicas de imagen planar, Quadramet se acumuló con una relación lesión-hueso normal de aproximadamente 5 y una relación de lesión-tejido blando de aproximadamente 6. Por tanto, las zonas de afectación metastásica pueden acumular cantidades significativamente mayores de Quadramet que el hueso normal circundante.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La captación ósea total de QUADRAMET en los estudios realizados en 453 pacientes con diversos tumores malignos primarios fue del $65,5 \pm 15,5$ % de la actividad administrada. Se encontró una correlación positiva entre la captación ósea y el número de metástasis. En cambio, la captación ósea resultó inversamente proporcional a la radiactividad plasmática a los 30 minutos.

Eliminación

Quadramet desaparece rápidamente de la sangre del paciente. A los 30 minutos de la inyección del agente a 22 pacientes, sólo el $9,6 \pm 2,8$ % de la actividad administrada permanecía en el plasma. La radiactividad plasmática se redujo desde $1,3 \pm 0,7$ % hasta $0,05 \pm 0,03$ % a las 4 y 24 horas.

La excreción urinaria se produjo sobre todo en las primeras 4 horas ($30,3 \pm 13,5 \%$). A las 12 horas, se había eliminado un $35,3 \pm 13,6 \%$ de la actividad administrada con la orina. En los pacientes con metástasis óseas extensas se observó una menor excreción urinaria, con independencia de la cantidad de radiofármaco administrada.

Biotransformación

El análisis de las muestras de orina reveló que la radiactividad se encontraba presente en forma de complejo intacto.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los productos de la radiólisis del Sm-EDTMP producen toxicidad renal en ratas y perros; el nivel carente de efecto corresponde a 2,5 mg/kg.

La administración repetida de dosis de Samario (^{153}Sm)-EDTMP a perros indicó un tiempo ligeramente mayor para la recuperación de la médula ósea deprimida y de los parámetros hematológicos periféricos que cuando son comparados con los de la recuperación tras una sola dosis.

No se ha evaluado el poder mutágeno/carcinógeno del Sm-EDTMP radiactivo, pero a juzgar por la dosis de radiación que se produce en la exposición terapéutica hay que considerar que implica cierto riesgo genotóxico/carcinógeno.

El Sm-EDTMP no radiactivo no posee capacidad mutagénica según una serie de pruebas *in vivo* e *in vitro*. Los mismos resultados se obtuvieron después de enriquecer Sm-EDTMP con productos de degradación radiolítica.

En un estudio sobre el potencial carcinogénico del EDTMP, se produjeron osteosarcomas en las ratas tratadas con dosis altas. Al carecer de propiedades genotóxicas, estos efectos se pueden asignar a las propiedades quelantes del EDTMP, que producen alteraciones en el metabolismo óseo.

No se han realizado estudios para determinar el efecto de Quadramet sobre la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

EDTMP total (como EDTMP.H₂O)
Sal sódica de Calcio-EDTMP (como Ca)
Sodio total (como Na)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Un día a partir de la hora de referencia de actividad que figura en la etiqueta.

Utilizar en las 6 horas siguientes a la descongelación. Una vez descongelado no congelar de nuevo.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Quadramet se suministra congelado en hielo seco.
Conservar en el envase original.
Conservar entre -10°C y -20°C (en congelador)

Los procedimientos de almacenamiento deben cumplir las normas nacionales sobre materiales radiactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro tipo I de la Farmacopea Europea, de 15 ml, cerrado con tapón de caucho natural/clorobutilo recubierta de teflón y cápsula de aluminio.

Cada vial contiene 1,5 ml (2 GBq en la calibración) a 3,1 ml (4 GBq en la calibración) de solución inyectable.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por radiación externa o contaminación a través de derramamientos de orina, vómitos, etc. Por consiguiente, se observarán las precauciones sobre protección frente a la radiación establecidas por la legislación nacional.

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.

(Para instrucciones detalladas sobre preparación del producto, ver sección 12)

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/057/001

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

Fecha de la primera autorización: 5 de febrero del 1998
Fecha de la última renovación: 12 de diciembre de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2015

11. DOSIMETRÍA

Las dosis estimadas de radiación absorbida para un paciente adulto promedio a partir de una inyección intravenosa de Quadramet se muestran en la Tabla 2. Los cálculos de dosimetría se basaron en estudios clínicos de biodistribución usando procedimientos desarrollados para cálculos de dosis de radiación por el Comité Médico de Dosis de Radiación Interna (MIRD) de la Sociedad de Medicina Nuclear.

Como Quadramet se excreta en la orina, la exposición a la radiación se basó en un intervalo de vaciado urinario de 4,8 horas. Los cálculos de dosis de radiación para hueso y médula ósea asumen que la radiactividad se deposita sobre la superficie de los huesos, de acuerdo con autorradiografías de muestras de hueso tomadas de los pacientes que recibieron Quadramet.

La dosis de radiación en órganos específicos, que pueden no ser el órgano diana del tratamiento, puede estar significativamente influenciada por cambios fisiopatológicos inducidos por la enfermedad. Esto deberá considerarse al usar la siguiente información:

TABLA 2: DOSIS DE RADIACIÓN ABSORBIDAS

Órgano	Dosis absorbida por actividad inyectada (mGy/MBq)
Suprarrenales	0,009
Cerebro	0,011
Tórax	0,003
Vesícula biliar	0,004
Pared del colon ascendente	0,005
Pared del colon descendente	0,010
Intestino delgado	0,006
Pared miocárdica	0,005
Riñones	0,018
Hígado	0,005
Pulmones	0,008
Músculo	0,007
Ovarios	0,008
Páncreas	0,005
Médula ósea	1,54
Superficies óseas	6,76
Piel	0,004
Bazo	0,004
Estómago	0,004
Testículos	0,005
Timo	0,004
Tiroides	0,007
Pared de la vejiga urinaria	0,973
Útero	0,011
Dosis efectiva (mSv/MBq)	0,307

Para este producto la dosis efectiva resultante de inyectar una actividad de 2.590 MBq es de 796 mSv.

Si se administran 2.590 MBq de actividad, la dosis de radiación típica en el órgano diana, las metástasis óseas, es de 86,5 Gy, y las dosis de radiación típica de los órganos críticos son: superficies óseas normales 17,5 Gy, médula ósea 4,0 Gy, pared de la vejiga urinaria 2,5 Gy, riñones 0,047 Gy y ovarios 0,021 Gy.

12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Deje que el producto se descongele a temperatura ambiente antes de administrarlo.

La solución a inyectar debe inspeccionarse visualmente antes de su administración. Debe ser transparente y no presentar partículas. El profesional debe tener la precaución de protegerse los ojos mientras realiza la inspección visual comprobando la transparencia.

La actividad debe ser medida con un calibrador de dosis justo antes de su administración. Es necesaria la verificación de la dosis y de la identificación del paciente antes de administrar Quadramet.

Por motivos de seguridad frente a la radiación, el paciente debe tratarse en una instalación preparada para el uso terapéutico de fuentes radiactivas no selladas. Podrá abandonarla cuando las tasas de exposición cumplan los límites indicados por las normas vigentes.

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.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>