

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quadramet 1,3 GBq/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Lösung enthält 1,3 GBq Samarium (^{153}Sm) Ixidronam-Pantanatrium am Referenzzeitpunkt (entspricht 20 bis 80 µg/ml Samarium pro Durchstechflasche).

Die spezifische Aktivität des Samariums beträgt ca. 16 - 65 MBq/µl Samarium.

Jede Durchstechflasche enthält 2-4 GBq am Referenzzeitpunkt.

Samarium-153 emittiert sowohl Betateilchen mit mittlerer Energie als auch ein für bildgebende Verfahren geeignetes Gammaphoton und hat eine physikalische Halbwertszeit von 46,3 Stunden (1,93 Tagen). Die primären Strahlenemissionen von Samarium-153 sind in Tabelle 1 aufgeführt.

TABELLE 1: WICHTIGSTE DATEN ZUR STRAHLENEMISSION VON SAMARIUM-153

<u>Strahlung</u>	<u>Energie (keV)*</u>	<u>Anteil</u>
Beta	640	30 %
Beta	710	50 %
Beta	810	20 %
Gamma	103	29 %

* Für die Betastrahlen sind die maximalen Energien angegeben, die durchschnittliche Energie der Betateilchen beträgt 233 keV.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Natrium 8.1 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung mit einem pH zwischen 7,0 und 8,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quadramet ist zur Linderung von Knochenschmerzen bei Patienten mit multiplen schmerhaften osteoblastischen Skelettmetasen indiziert, die in der Knochenszintigraphie Technetium (^{99m}Tc)-markierte Bisphosphonate anreichern.

Das Vorliegen von osteoblastische Metastasen, die Technetium (^{99m}Tc)-markierte Bisphosphonate anreichern, sollte vor der Behandlung bestätigt worden sein.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Quadramet sollte nur von Ärzten verabreicht werden, die mit der Anwendung von Radiopharmaka Erfahrung haben, sowie erst nach einer vollständigen onkologischen Untersuchung des Patienten durch entsprechend qualifizierte Ärzte.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Quadramet beträgt 37 MBq pro kg Körpergewicht.

Kinder und Jugendliche

Quadramet wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Art der Anwendung

Quadramet wird langsam intravenös über einen intravenösen Zugang in einem Zeitraum von einer Minute injiziert. Quadramet darf vor Gebrauch nicht verdünnt werden.

Bei Patienten, die auf Quadramet ansprechen, tritt im Allgemeinen innerhalb einer Woche nach der Behandlung eine Schmerzlinderung ein. Die Schmerzlinderung kann 4 Wochen bis zu 4 Monate lang anhalten. Patienten, bei denen die Schmerzen nachlassen, können darauf hingewiesen werden, dass sie, ihren Verbrauch an Opioidanalgetika reduzieren können.

Eine wiederholte Verabreichung von Quadramet kann je nach Ansprechen des einzelnen Patienten auf die vorausgehende Behandlung und den klinischen Symptomen in Erwägung gezogen werden. Es sollte ein Mindestintervall von 8 Wochen eingehalten werden, um eine ausreichende Erholung der Knochenmarkfunktion zu erreichen.

Die vorliegenden Daten zur Sicherheit einer wiederholten Anwendung sind begrenzt und basieren allein auf dem Einsatz des Produktes aus humanen Gründen.

Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln siehe Abschnitt 12.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Ethylendiamintetramethylenphosphonat (EDTMP) oder ähnliche Phosphonate) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangeren Frauen (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten, die in den vergangenen 6 Wochen eine Chemotherapie oder externe Halbseitenbestrahlung erhalten haben.

Quadramet dient nur zur palliativen Anwendung und sollte nicht gleichzeitig mit einer myelotoxischen Chemotherapie zum Einsatz kommen, da dies die Knochenmarkstoxizität verstärken könnte.

Es sollte nicht gleichzeitig mit anderen Bisphosphonaten verabreicht werden, wenn in der Technetium (^{99m}Tc)-markierten Bisphosphonat-Szintigraphie eine Interferenz nachgewiesen wird.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn klinische Daten fehlen, sollte die injizierte Aktivität der Nierenfunktion angepasst werden.

Bei Patienten mit nachweislich beeinträchtigter Knochenmarksreserve aufgrund einer früheren Therapie oder einer Krankheitsbeteiligung wird die Anwendung von Quadramet nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen der Behandlung die Risiken aufwiegt.

Aufgrund der potentiellen Knochenmarkspression nach der Verabreichung sollte das Blutbild wöchentlich kontrolliert werden, beginnend 2 Wochen nach der Verabreichung von Quadramet mindestens 8 Wochen lang oder bis zur ausreichenden Erholung der Knochenmarkfunktion.

Der Patient sollte aufgefordert werden, vor der Injektion mindestens 500 ml Flüssigkeit zu trinken (oder diese intravenös erhalten) und nach der Injektion so oft wie möglich die Blase zu entleeren, um die Strahlenexposition für die Harnblase so gering wie möglich zu halten.

Da die Clearance von Quadramet schnell erfolgt, müssen 6-12 Stunden nach der Verabreichung keine Vorsichtsmaßnahmen mehr wegen der mit dem Urin ausgeschiedenen Radioaktivität getroffen werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen wie eine Katheterisierung der Harnblase sollten bei inkontinenten Patienten in den ersten sechs Stunden nach der Verabreichung getroffen werden, um das Risiko einer radioaktiven Kontamination von Kleidung, Bettzeug und Umgebung des Patienten möglichst gering zu halten. Bei allen anderen Patienten sollte der Urin über mindestens sechs (6) Stunden gesammelt werden.

Auch bei Patienten mit einer Harnwegsobstruktion sollte eine Katheterisierung der Harnblase vorgenommen werden.

Radiopharmaka dürfen nur von dazu befugten Personen in speziellen klinischen Abteilungen in Empfang genommen, verwendet und verabreicht werden. Empfang, Lagerung, Verwendung, Transfer und Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der örtlich zuständigen Behörden.

Bei der Vorbereitung von Radiopharmaka vor Gebrauch müssen sowohl die Strahlenschutzbestimmungen als auch die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität beachtet werden. Es müssen geeignete aseptische Vorgehensweisen eingehalten werden, um die Anforderungen der guten pharmazeutischen Herstellungspraxis zu erfüllen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wegen möglicher additiver Wirkungen auf das Knochenmark sollte die Behandlung nicht gleichzeitig mit einer Chemotherapie oder einer externen Strahlentherapie erfolgen. Quadramet kann im Anschluss an solche Behandlungen verabreicht werden, sobald sich das Knochenmark wieder hinreichend erholt hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Quadramet ist bei Schwangerschaft kontraindiziert (siehe 4.3). Die Möglichkeit einer Schwangerschaft muss strengstens ausgeschlossen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und der gesamten Nachsorgezeit eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten über die Ausscheidung von Quadramet in die Muttermilch vor. Wenn also eine Verabreichung von Quadramet als notwendig angesehen wird, sollte abgestillt, die abgepumpte Muttermilch verworfen und künstliche Säuglingsnahrung gegeben werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei Patienten, die Quadramet in klinischen Studien erhielten, wurde eine Abnahme der weißen Blutzellen und der Thrombozytentanzahl sowie eine Anämie beobachtet.

Die Zahl der weißen Blutzellen und Thrombozyten fiel 3 bis 5 Wochen nach einer Dosis bis auf einen Tiefpunkt von circa 40 % bis 50 % der Ausgangswerte ab und kehrte im allgemeinen innerhalb von 8 Wochen nach der Behandlung wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Die wenigen Patienten, bei denen eine hämatopoietische toxische Wirkung Grad 3 oder Grad 4 auftrat, hatten in der Regel entweder vor kurzem eine externe Strahlenbehandlung oder eine Chemotherapie erhalten oder litten an einer rasch progredient verlaufenden Erkrankung mit möglicher Knochenmarksbeteiligung.

Im Rahmen der Postmarketing-Überwachung wurden Thrombozytopenien einschließlich einzelner Fälle intrakranialer Blutungen auch mit Todesfolge berichtet.

Einige wenige Patienten berichteten über eine vorübergehende Verschlimmerung der Knochenschmerzen kurz nach der Injektion (Flare-Reaktion). Diese Reaktion, die meist innerhalb von 72 Stunden nach der Injektion auftritt, ist in der Regel leicht und klingt spontan wieder ab. Solche Reaktionen sprechen meist auf Analgetika an.

Es wurden von Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und Schwitzen berichtet.

Nach der Verabreichung von Quadramet wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter in seltenen Fällen anaphylaktische Reaktionen, beobachtet.

Bei einigen Patienten kam es zu einer Kompression des Rückenmarks bzw. Wurzelkompression, einer disseminierten intravaskulären Gerinnung und zerebrovaskulären Ereignissen. Diese können mit dem Verlauf der Grunderkrankung im Zusammenhang stehen. Beim Vorliegen spinaler Metastasen im zerviko-dorsalen Bereich, kann ein erhöhtes Risiko für eine Rückenmarkskompression nicht ausgeschlossen werden.

Die durch die therapeutische Strahlenexposition verabreichte Strahlendosis kann zu einer erhöhten Inzidenz von Krebserkrankungen und genetischen Mutationen führen. Es muss daher in jedem Fall sichergestellt sein, dass die Risiken für den Patienten aufgrund der Strahlenexposition geringer sind als die der Krankheit selbst.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Das Produkt darf nur von qualifiziertem Personal in Abteilungen mit entsprechender Genehmigung verwendet werden. Die Möglichkeit einer pharmakologischen Überdosierung ist daher äußerst gering.

Die zu erwartenden Risiken hängen mit einer versehentlichen Verabreichung einer überhöhten Radioaktivität zusammen. Die Strahlenbelastung des Körpers kann durch eine verstärkte Diurese und häufiges Entleeren der Harnblase begrenzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: verschiedene Radiopharmaka für die palliative Schmerzbehandlung.

ATC-Code: V10BX02

Wirkmechanismus

Quadramet hat eine Affinität zum Skelettgewebe und reichert sich in Bereichen mit aktivem Knochenumsatz in enger Nachbarschaft mit Hydroxyapatit an.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tierexperimentelle Untersuchungen bei Ratten haben gezeigt, dass Quadramet rasch aus dem Blut eliminiert wird und sich in den Wachstumszonen der Knochenmatrix ansammelt, insbesondere in der Osteoidschicht, in der die Mineralisation erfolgt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien mit planaren bildgebenden Verfahren reicherte sich Quadramet mit einem Verhältnis Läsion/gesunder Knochen von etwa 5 und einem Verhältnis Läsion/Weichteilgewebe von etwa 6 an. Daher können sich an Stellen mit Metastasenbefall signifikant höhere Mengen von Quadramet anreichern als im umgebenden gesunden Knochen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Gesamtskelettaufnahme von Quadramet betrug in Studien mit 453 Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren $65,5 \pm 15,5\%$ der verabreichten Aktivität. Zwischen der Skelettanreicherung und der Zahl der Metastasen wurde eine positive Korrelation festgestellt. Im Gegensatz dazu war die Skelettanreicherung nach 30 Minuten umgekehrt proportional zur Radioaktivität im Plasma.

Elimination

Bei Patienten wird Quadramet rasch aus dem Blut eliminiert. Bei 22 Patienten blieben dreißig Minuten nach der Injektion der Substanz nur $9,6 \pm 2,8\%$ der verabreichten Aktivität im Plasma zurück. Nach 4 und 24 Stunden hatte die Radioaktivität im Plasma von $1,3 \pm 0,7\%$ auf $0,05 \pm 0,03\%$ abgenommen.

Die Ausscheidung mit dem Urin erfolgte überwiegend in den ersten vier Stunden ($30,3 \pm 13,5\%$). Nach 12 Stunden waren $35,3 \pm 13,6\%$ der verabreichten Aktivität mit dem Urin ausgeschieden. Eine geringere Urinausscheidung fand sich bei Patienten mit ausgedehnten Knochenmetastasen, unabhängig von der verabreichten Menge des Radiopharmakons.

Biotransformation

In Analysen von Urinproben wurde nachgewiesen, dass die Radioaktivität in Form des intakten Komplexes vorlag.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Radiolyseprodukte von Sm-EDTMP erwiesen sich bei Ratten und Hunden als nierentoxisch, mit einer maximalen Dosis ohne toxische Wirkung (No-effect-Dosis) von 2,5 mg/kg.

Mehrfachgaben von Samarium (^{153}Sm)-EDTMP an Hunden zeigten Hinweise auf eine geringfügig länger anhaltende Knochenmarkdepression und länger dauernde Normalisierung der peripheren hämatologischen Parameter im Vergleich zur Erholungszeit nach Verabreichung einer Einzeldosis.

Radioaktives Sm-EDTMP wurde bislang nicht auf sein mutagenes/karzinogenes Potential getestet. Es sollte jedoch davon ausgegangen werden, dass aufgrund der aus der therapeutischen Exposition resultierenden Strahlendosis ein gewisses Risiko für genotoxische/karzinogene Wirkungen besteht.

Nicht radioaktives Sm-EDTMP zeigte in einer Reihe von *In-vivo*- und *In-vitro*-Tests kein mutagenes Potential. Die gleichen Ergebnisse wurden für Sm-EDTMP beobachtet, das mit Radiolyseabbauprodukten angereichert worden war.

In einer Untersuchung zum karzinogenen Potential von EDTMP entwickelten sich bei Ratten nach der Verabreichung von hohen Dosen Osteosarkome. Da keine genotoxischen Eigenschaften vorliegen, lassen sich diese Wirkungen auf die chelatbildenden Eigenschaften von EDTMP zurückführen, die zu Störungen des Knochenstoffwechsels führen.

Zur Beurteilung der Wirkung von Quadramet auf die Fertilität wurden keine Studien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gesamt-EDTMP-Gehalt (als EDTMP.H₂O)

Kalzium-EDTMP-Natriumsalz (als Ca)

Gesamtnatriumgehalt (als Na)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit beträgt bis zu 1 Tag ab der auf dem Etikett angegebenen Referenzzeit für die Aktivität.

Innerhalb von 6 Stunden nach dem Auftauen verwenden. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Quadramet wird gefroren in Trockeneis geliefert.

In der Originalverpackung tiefgekühlt bei -10°C bis -20°C aufbewahren.

Die Aufbewahrung hat gemäß den lokalen Bestimmungen für radioaktives Material zu erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ 1 nach dem Europäischen Arzneibuch), verschlossen mit einem Teflon-überzogenen Chlorbutylkautschuk/Naturgummistopfen und einer abziehbaren Aluminiumkappe.

Jede Durchstechflasche enthält 1,5 ml (2 GBq zum Zeitpunkt der Kalibrierung) bis 3,1 ml (4 GBq zum Zeitpunkt der Kalibrierung) Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Verabreichung von Radiopharmaka kann andere Personen wegen externer Strahlung oder Kontamination durch Urinspritzer, Erbrochenem usw. gefährden. Deshalb müssen die einschlägigen national geltenden Strahlenschutzbestimmungen eingehalten werden.

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/1/97/057/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Februar 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Dezember 2007

10. STAND DER INFORMATION

02/2015

11. DOSIMETRIE

Die von einem durchschnittlichen erwachsenen Patienten nach intravenöser Injektion von Quadramet aufgenommenen veranschlagten Strahlendosen sind in Tabelle 2 angegeben. Die dosimetrischen Schätzwerte basieren auf klinischen Untersuchungen der biologischen Verteilung unter Verwendung von Methoden, die vom Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee der Society of Nuclear Medicine zur Berechnung von Strahlendosen entwickelt wurden.

Da Quadramet mit dem Urin ausgeschieden wird, wurde der Strahlenexposition ein Blasenentleerungsintervall von 4,8 Stunden zugrundegelegt. Bei den Schätzwerten für die Strahlendosen in Knochen und Knochenmark wird davon ausgegangen, dass die Radioaktivität auf den Knochenoberflächen abgelagert wird, wie Autoradiogrammen von Knochenproben zu entnehmen war, die von mit Quadramet behandelten Patienten stammten.

Die Strahlenbelastung bestimmter Organe, die nicht das Zielorgan der Behandlung sind, kann erheblich von den durch den Krankheitsprozess induzierten pathophysiologischen Veränderungen beeinflusst sein. Dies sollte bei der Verwendung der folgenden Angaben berücksichtigt werden:

TABELLE 2: ABSORBIERTE STRAHLENDOSEN

Organ	Aufgenommene Dosis pro injizierter Aktivität (mGy/MBq)
Nebennieren	0,009
Gehirn	0,011
Brust	0,003
Gallenblase	0,004
Wand des Colon ascendens	0,005
Wand des Colon descendens	0,010
Dünndarm	0,006
Herzwand	0,005
Nieren	0,018
Leber	0,005
Lungen	0,008
Muskel	0,007
Ovarien	0,008
Pankreas	0,005
Rotes Knochenmark	1,54
Knochenoberflächen	6,76
Haut	0,004
Milz	0,004
Magen	0,004
Testes	0,005
Thymus	0,004
Schilddrüse	0,007
Harnblasenwand	0,973
Uterus	0,011
Effektivdosis (mSv/MBq)	0,307

Die sich für dieses Produkt aus einer injizierten Aktivität von 2590 MBq ergebende Effektivdosis beträgt 796 mSv.

Für eine verabreichte Aktivität von 2 590 MBq beträgt die typische Strahlendosis für das Zielorgan, den Skelettmastasen, 86,5 Gy. Die typischen Strahlendosen für die kritischen Organe sind: gesunde Knochenoberflächen 17,5 Gy, rotes Knochenmark 4,0 Gy, Harnblasenwand 2,5 Gy, Nieren 0,047 Gy und Ovarien 0,021 Gy.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Das Produkt vor der Verabreichung bei Raumtemperatur auftauen lassen.

Die Injektionslösung ist vor der Verabreichung optisch auf Verunreinigungen zu kontrollieren. Die Lösung sollte klar sein und darf keine Partikel enthalten. Der Anwender sollte bei dieser Inspektion darauf achten, dass seine Augen geschützt sind.

Die Aktivität sollte unmittelbar vor der Verabreichung mit einem Dosismessgerät bestimmt werden. Vor der Verabreichung von Quadramet müssen die zu verabreichende Dosis und die Identität des Patienten überprüft werden.

Aus Gründen des Strahlenschutzes darf der Patient nur in einer Einrichtung mit entsprechender Genehmigung zur therapeutischen Anwendung offener radioaktiver Strahlenquellen behandelt werden. Er darf entlassen werden, wenn die Expositionsrationen den festgelegten Grenzwerten in den gültigen Bestimmungen entsprechen.

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

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