

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quadramet 1,3 GBq/ml oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 1,3 GBq samarium (^{153}Sm)-lexidronam-pentanatrium op de referentiedatum (overeenkomend met 20 tot 80 µg/ml samarium per injectieflacon).

De specifieke activiteit van samarium is circa 16 - 65 MBq/µg samarium.

Elke injectieflacon bevat 2 - 4 GBq op de referentiedatum.

Samarium-153 zendt zowel bètadeeltjes met een gemiddelde energie uit als een gammafoton, dat zichtbaar kan worden gemaakt. Het heeft een fysische halfwaardetijd van 46,3 uur (1,93 dagen). De primaire stralingsemissie van samarium-153 wordt in tabel 1 getoond.

TABEL 1: GEGEVENS OMTRENT DE VOORNAAMSTE STRALINGSUITZENDING VAN SAMARIUM-153

<u>Straling</u>	<u>Energie (keV)*</u>	<u>Percentage</u>
Bèta	640	30%
Bèta	710	50%
Bèta	810	20%
Gamma	103	29%

* Voor de bèta-uitzendingen is de maximale energie vermeld, de gemiddelde energie van een bètadeeltje is 233 keV.

Hulpstof met bekend effect: natrium 8,1 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot licht amberkleurige oplossing met een pH tussen de 7,0 en 8,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Quadramet wordt toegepast voor het verlichten van botpijn bij mensen met multipale pijnlijke osteoblastische skeletmetastasen, die bij een botscan met technetium (^{99m}Tc) gelabelde bisfosfonaten opnemen.

Voor aanvang van de behandeling dient de aanwezigheid van osteoblastische metastasen, die met technetium (^{99m}Tc) gemerkte bisfosfonaten opnemen, bevestigd te zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Quadramet dient alleen door artsen die ervaring hebben met het gebruik van radiofarmaca toegediend te worden na volledige oncologische evaluatie van de patiënt door gekwalificeerde artsen.

Dosering

De aanbevolen dosis Quadramet is 37 MBq per kg lichaamsgewicht.

Pediatrische patiënten

Quadramet wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar omdat er te weinig gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid en werkzaamheid in deze groep.

Wijze van toediening

Quadramet dient via een bestaande intraveneuze lijn langzaam gedurende 1 minuut toegediend te worden. Quadramet mag voorafgaand aan het gebruik niet worden verdund.

Patiënten die gunstig op Quadramet reageren, merken in het algemeen binnen een week na behandeling een begin van verlichting van de pijn. De pijnverlichting kan vier weken tot vier maanden aanhouden. Patiënten bij wie pijnverlichting optreedt, kunnen worden aangemoedigd hun gebruik van opioïde pijnstillers te minderen.

Herhaalde toediening van Quadramet moet worden gebaseerd op de individuele reacties van patiënten op eerdere behandeling en op de klinische symptomen. Tussen twee behandelingen dient een interval van minimaal acht weken te zitten, afhankelijk van het herstel van noodzakelijke beenmergfunctie.

De gegevens met betrekking tot herhaalde toediening zijn beperkt en zijn gebaseerd op situaties waarin andere therapieën geen verlichting boden.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel (ethyleendiaminetetramethyleenfosfonaat (EDTMP) of gelijksoortige fosfonaatverbindingen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.6).
- bij patiënten die in de afgelopen zes weken chemotherapie of uitwendige hemi-body (half lichaams-) bestraling hebben ondergaan.

Quadramet wordt uitsluitend als palliatief middel gebruikt. Het mag niet tegelijk met myelotoxische chemotherapie worden gebruikt, aangezien dit het myelotoxische effect kan versterken.

Het mag niet tegelijk met andere bisfosfonaten worden gebruikt indien bij de botscaans waarbij met technetium (^{99m}Tc) gemerkte bisfosfonaten worden gebruikt, interferentie zichtbaar is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wegens het ontbreken van klinische gegevens moet de toegediende activiteit aan de nierfunctie worden aangepast.

Het gebruik van Quadramet wordt ontraden bij patiënten van wie de beenmergreserve door eerdere behandelingen of aandoeningen is aangetast, tenzij het mogelijke voordeel van de behandeling opweegt tegen het risico.

Omdat na de toediening van Quadramet mogelijk een beenmergdepressie op kan treden moet gedurende ten minste acht weken na toediening of tot de beenmergfunctie voldoende is hersteld wekelijks een bloedtelling worden verricht, waarmee twee weken na de toediening van Quadramet moet worden gestart.

Voorafgaand aan de injectie moet de patiënt worden gestimuleerd ten minste 500 ml vocht in te nemen (of intraveneus krijgen toegediend) en om de stralingsbelasting van de blaas zo klein mogelijk te houden moet hij na de injectie worden gestimuleerd zo vaak mogelijk te plassen.

Aangezien de klaring van Quadramet snel gaat, is het 6 - 12 uur na de injectie niet meer nodig voorzorgsmaatregelen met betrekking tot de radioactiviteit in de uitgescheiden urine te nemen.

Bij incontinentie patiënten moeten gedurende zes uur na de toediening speciale voorzorgen, zoals blaaskatheterisatie, worden genomen om het risico van radioactieve besmetting van kleding, beddengoed en de omgeving van de patiënt zo klein mogelijk te houden. Bij de overige patiënten moet de urine gedurende ten minste zes (6) uur worden verzameld.

Bij patiënten met een urinewegobstructie dient een blaaskatheterisatie te worden uitgevoerd.

Radioactieve middelen mogen uitsluitend in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en toegediend door hiertoe bevoegde personen in een hiertoe aangewezen klinische omgeving. Ontvangst, opslag, gebruik, verplaatsing en verwijdering zijn onderworpen aan de regelgeving en de relevante vergunningen van de plaatselijke officiële bevoegde instanties. Radiofarmaca dienen door de gebruiker te worden bereid op een manier die voldoet aan zowel de veiligheidsvereisten betreffende straling als de farmaceutische kwaliteitsvereisten. Er dienen gepaste steriliteitsvoorzorgen te worden genomen, overeenkomstig "Good Manufacturing Practice" voor farmaceutica.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Met het oog op mogelijk additieve effecten op het beenmerg mag de behandeling niet gelijktijdig met chemotherapie of met uitwendige bestraling worden gegeven. Nadat het beenmerg voldoende is hersteld, kan Quadramet na afloop van een van deze behandelingen worden gegeven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Quadramet is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). De mogelijkheid van een zwangerschap moet beslist worden uitgesloten. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de gehele nacontroleperiode.

Borstvoeding

Er is geen klinische informatie over de uitscheiding van Quadramet in de moedermelk. Indien de toediening van Quadramet toch noodzakelijk is, dan moet flesvoeding de borstvoeding vervangen en moet de afgekolde melk worden weggegooid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij patiënten die met Quadramet werden behandeld is een afname van de witte bloedcellen en van de bloedplaatjes en is anemie waargenomen.

Tijdens klinisch onderzoek bereikte het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes 3 tot 5 weken na een dosis een dieptepunt van ongeveer 40% tot 50% van de uitgangswaarde, maar dit herstelde zich in het algemeen binnen 8 weken na behandeling weer tot het niveau van voor de behandeling.

De weinige patiënten bij wie hematopoëtische toxiciteit graad 3 of 4 voorkwam, hadden in het algemeen een voorgeschiedenis van recente uitwendige bestraling of chemotherapie of ze hadden een snelprogressieve ziekte met waarschijnlijk aantasting van het beenmerg.

Na het in de handel brengen zijn er gevallen van trombocytopenie gerapporteerd, waaronder geïsoleerde meldingen van intracranieële bloeding en gevallen met dodelijke afloop.

Een klein aantal patiënten maakte melding van een toename van de botpijn van voorbijgaande aard, korte tijd na de injectie ('flare'-reactie). Deze toename is gewoonlijk licht, treedt binnen 72 uur na de injectie op en gaat vanzelf weer over. Dit soort reacties reageert in het algemeen goed op analgetica.

Bijwerkingen als misselijkheid, braken, diarree en transpireren zijn gemeld.

Overgevoeligheidsreacties, waaronder zeldzame gevallen van anafylactische reactie, zijn gemeld na toediening van Quadramet.

Enkele patiënten ondervonden een spinaal/wortelcompressie, diffuse intravasale stolling en cerebrovasculaire accidenten. Het optreden van deze bijwerkingen kan met het verloop van de ziekte van de patiënt samenhangen. Indien er op cervicodorsaal niveau spinale metastasen bestaan kan een verhoogd risico op spinale compressie niet worden uitgesloten.

De stralingsdosis als gevolg van therapeutische blootstelling kan een hogere incidentie van kanker en mutaties tot gevolg hebben. In alle gevallen is het noodzakelijk ervoor te zorgen dat de stralingsrisico's kleiner zijn dan de risico's van de ziekte zelf.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb - Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Het middel mag alleen door gekwalificeerd personeel in hiervoor geautoriseerde instellingen worden toegediend. De mogelijkheid van een farmacologische overdosering is daarom gering.

De te verwachten risico's houden verband met het per ongeluk toedienen van een overmaat aan radioactiviteit. De stralingsdosis voor het lichaam kan worden beperkt door de diurese te bevorderen en frequent te urineren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: verschillende therapeutische radioactieve geneesmiddelen ter verlichting van pijn, ATC-code: V10BX02

Werkinsmechanisme

Quadramet vertoont sterke affiniteit voor skeletweefsel en hoopt zich op in gebieden met een hoog botmetabolisme, waarin het in hoge mate is geassocieerd met hydroxyapatiet.

Farmacodynamische effecten

Onderzoek bij ratten toonde aan dat Quadramet snel uit het bloed wordt geklaard en zich in de groeiende delen van de botmatrix lokaliseert, in het bijzonder in de osteoïdlaag waarin mineralisatie plaatsvindt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische onderzoeken waarin planigrafische beeldvormende technieken worden gebruikt, wordt Quadramet ongeveer vijf maal zo vaak in aangedaan als in gezond bot gestapeld en ongeveer zes maal zo vaak in aangedaan bot als in weke delen. Dit betekent dat in gebieden waarin zich metastasen bevinden significant grotere hoeveelheden Quadramet kunnen worden gestapeld dan in omliggend normaal bot.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De totale opname van Quadramet in bot bedroeg in onderzoek met 453 patiënten met een aantal verschillende primaire maligniteiten $65,5 \pm 15,5\%$ van de toegediende activiteit. Er werd een positieve correlatie gevonden tussen de opname in bot en het aantal metastaserende sites. Daartegenover was de opname in bot omgekeerd evenredig met de radioactiviteit in plasma na 30 minuten.

Eliminatie

Quadramet wordt bij patiënten snel uit het bloed geklaard. Dertig minuten na een injectie van het middel bij 22 patiënten was nog slechts $9,6 \pm 2,8\%$ van de toegediende activiteit in het plasma aanwezig. Na 4 en na 24 uur was de radioactiviteit van het plasma afgenomen van $1,3 \pm 0,7\%$ tot $0,05 \pm 0,03\%$.

De urine-uitscheiding vond voornamelijk gedurende de eerste 4 uur plaats ($30,3 \pm 13,5\%$). Na 12 uur was $35,3 \pm 13,6\%$ van de toegediende activiteit met de urine uitgescheiden. Bij patiënten met veel botmetastasen was de uitscheiding in de urine lager, ongeacht de toegediende hoeveelheid radiofarmacon.

Biotransformatie

Onderzoek van urinemonsters heeft uitgewezen dat de aanwezige radioactiviteit als het intacte complex aanwezig is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De radiolyseproducten van Sm-EDTMP lieten bij ratten en honden een renale toxiciteit zien, waarbij geen effect optrad bij een niveau van 2,5 mg/kg.

Herhaalde toediening van een dosis samarium (^{153}Sm)-EDTMP aan honden liet in vergelijking met de hersteltijd na eenmalige dosistoediening een iets langere hersteltijd van de onderdrukte beenmergfunctie en de perifere bloedparameters zien.

Radioactief Sm-EDTMP is niet op mutagene/carcinogene eigenschappen onderzocht, maar gezien de stralingsdosis na therapeutische blootstelling moet dit als een potentieel genotoxisch/carcinogeen risico worden beschouwd.

Bij een scala onderzoeken *in vivo* en *in vitro* werden geen mutagene eigenschappen van radioactief Sm-EDTMP aangetoond. Bij met afbraakproducten van radiolyse verrijkt Sm-EDTMP werden dezelfde resultaten waargenomen.

In een onderzoek naar de carcinogene eigenschappen van EDTMP kwamen bij ratten na hoge doseringen osteosarcomen voor. Door het ontbreken van genotoxische eigenschappen van EDTMP kunnen deze effecten worden toegeschreven aan de chelatoreigenschappen van EDTMP, die tot een verstoring van het botmetabolisme leiden.

Er is geen onderzoek gedaan naar de invloed van Quadramet op de voortplanting.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Totaal EDTMP (als EDTMP.H₂O)
Calcium-EDTMP natriumzout (als Ca)
Totaal natrium (als Na)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

1 dag vanaf de activiteitreferentietijd die op het etiket wordt vermeld.

Gebruiken binnen 6 uur na ontdooien. Niet opnieuw bevroren na ontdooiing.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Quadramet wordt bevroren op droogijs geleverd.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking in de vriezer bij –10 °C tot –20 °C.

De opslagprocedures dienen in overeenstemming te zijn met de nationale regelgeving omtrent radioactief materiaal.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze injectieflacons met een inhoud van 15 ml, gemaakt van European Pharmacopoeia type I-glas, gesloten met een chlorobutyl/natuurrubberen stop, die met teflon gecoat is, en een aluminium flip-off capsule.

Elk injectieflacon bevat 1,5 ml (2 GBq bij kalibrering) tot 3,1 ml (4 GBq bij kalibrering) oplossing voor injectie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bij de toediening van radiofarmaca ontstaan risico's voor derden door uitwendige straling of contaminatie door resten urine, braaksel enzovoort. Er moeten derhalve conform de van toepassing zijnde regelgeving voorzorgsmaatregelen voor stralingsbescherming worden getroffen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

(Zie rubriek 12 voor gedetailleerde instructies voor de bereiding van radioactieve geneesmiddelen).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/057/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 1998
Datum van laatste hernieuwing: 12 december 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2015

11. DOSIMETRIE

In tabel 2 wordt de geschatte hoeveelheid straling die na een intraveneuze injectie Quadramet door een gemiddelde volwassen patiënt wordt geabsorbeerd, getoond. De geschatte dosimetrie is gebaseerd op klinische onderzoeken naar de biologische verdeling, waarbij gebruik werd gemaakt van methodes die door de "Medical Internal Radiation Dose" (MIRD)-commissie van de Society of Nuclear Medicine voor berekeningen van stralingsdoses zijn ontwikkeld.

Aangezien Quadramet via de urine wordt uitgescheiden, werd de blootstelling aan straling gebaseerd op een urineerinterval van 4,8 uur. De geschatte stralingsdosis van bot en beenmerg betekent dat radioactiviteit op het botoppervlak wordt afgezet, hetgeen in overeenstemming is met autoradiogrammen van botmonsters van patiënten die Quadramet ontvingen.

De stralingsdosis die specifieke organen, die niet de doelorganen van de therapie hoeven te zijn, ontvangen, kan door pathofysiologische veranderingen die door het ziekteproces worden veroorzaakt significant worden beïnvloed. Dit moet bij het toepassen van de volgende informatie in beschouwing worden genomen:

TABEL 2: GEABSORBEERDE STRALINGSDOSES

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per geïnjecteerde activiteit (mGy/MBq)
Bijnieren	0,009
Hersenen	0,011
Borstkas	0,003
Galblaas	0,004
Wand van het colon ascendens	0,005
Wand van het colon descendens	0,010
Dunne darm	0,006
Wand van het myocard	0,005
Nieren	0,018
Lever	0,005
Longen	0,008
Spieren	0,007
Eierstokken	0,008
Pancreas	0,005
Rode beenmerg	1,54
Botoppervlakken	6,76
Huid	0,004
Milt	0,004
Maag	0,004
Testes	0,005
Thymus	0,004
Schildklier	0,007
Blaaswand	0,973
Uterus	0,011
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,307

De effectieve dosis van dit middel, die het resultaat is van een geïnjecteerde activiteit van 2.590 MBq is 796 mSv.

De typische stralingsdosis in het doelorgaan, skeletmetastasen, is bij een toegediende activiteit van 2.590 MBq, 86,5 Gy. De typische stralingsdosis in de gevoelige organen is: normaal botoppervlak 17,5 Gy, rood beenmerg 4,0 Gy, urineblaaswand 2,5 Gy, nieren 0,047 Gy en eierstokken 0,021 Gy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Laat het middel bij kamertemperatuur ontdooien alvorens het toe te dienen.

De oplossing voor injectie moet voor gebruik goed worden gecontroleerd. Deze moet helder en vrij van deeltjes zijn. Degene die het middel bereidt, moet tijdens het op helderheid controleren van de oplossing zijn/haar ogen beschermen.

De activiteit moet direct vóór toediening met een dosiskalibrator worden gemeten. Voor toediening van Quadramet moeten de toe te dienen dosis en de identiteit van de patiënt zijn gecontroleerd.

De patiënt moet om veiligheidsredenen worden behandeld in een instelling met de juiste vergunning voor het therapeutisch gebruik van niet-verzegelde radioactieve bronnen. Hij/zij kan worden ontslagen zodra de mate van blootstelling voldoet aan de grenzen van de geldende regelgeving.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)