

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Quadramet 1,3 GBq/ml solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml da solução contém 1,3 GBq de Lexidronan pentassódico de samário (¹⁵³Sm) à data de referência (correspondendo a 20 a 80 µg/ml de samário por frasco).

A atividade específica do samário corresponde aproximadamente a 16 – 65 MBq/µg de samário.

Cada frasco para injetáveis contém 2-4 GBq à data de referência.

O samário-153 emite partículas beta de energia média e um fóton gama com produção de imagem e apresenta um período de 46,3 horas (1,93 dias). As emissões de radiação primária de samário-153 são apresentadas no Quadro 1.

QUADRO 1: DADOS SOBRE AS EMISSÕES DE RADIAÇÃO PRIMÁRIA DO SAMÁRIO-153

<u>Radiação</u>	<u>Energia (keV)*</u>	<u>Porcentagem</u>
Beta	640	30%
Beta	710	50%
Beta	810	20%
Gama	103	29%

* Relativamente às emissões beta são apresentadas as energias máximas; a energia média das partículas beta é de 233 keV.

Excipiente com efeito conhecido: 8,1 mg/ml de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida, incolor a âmbar ligeiro e com um pH compreendido entre 7,0 e 8,5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Quadramet é indicado no alívio da dor óssea em doentes com múltiplas metástases ósseas osteoblásticas dolorosas, as quais captam os bifosfonatos marcados com tecnécio (^{99m}Tc) no exame ósseo.

A presença de metástases osteoblásticas que captam os bifosfonatos marcados com tecnécio (^{99m}Tc) deve ser confirmada antes da terapêutica.

4.2 Posologia e modo de administração

Quadramet deve ser administrado apenas por médicos com experiência na utilização de radiofármacos e após avaliação oncológica completa do doente por médicos qualificados.

Posologia

A dose recomendada de Quadramet é de 37 MBq por kg de peso corporal.

População pediátrica

Quadramet não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Modo de administração

Quadramet deve ser administrada lentamente, ao longo de um período de tempo de um minuto, por via intravenosa através de um sistema de administração intravenosa estabelecido. Quadramet não deve ser diluído antes da administração.

Nos doentes que respondem ao Quadramet observa-se o início do alívio da dor geralmente no espaço de 1 semana após o tratamento. O alívio da dor pode manter-se durante 4 semanas, até aos 4 meses. Os doentes que apresentam um alívio da dor podem ser encorajados a diminuir o uso de analgésicos opioides.

A administração repetida de Quadramet deve basear-se na resposta individual de cada doente ao tratamento anterior e nos sintomas clínicos. Deve respeitar-se um intervalo mínimo de 8 semanas, conforme a recuperação da função da medula óssea adequada.

Os dados sobre a segurança da repetição de doses são limitados e baseiam-se no uso compassivo do medicamento.

Para instruções acerca da preparação do medicamento antes da administração, ver secção 12.

4.3 Contraindicações

Quadramet está contraindicado:

- hipersensibilidade à substância ativa (etilenediaminetetrametilenefosfonato (EDTMP) ou fosfonatos semelhantes) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- em mulheres grávidas (ver secção 4.6).
- em doentes que tenham feito quimioterapia ou radioterapia externa hemicorporal num período precedente de 6 semanas.

Quadramet é utilizado apenas como paliativo e não deve ser utilizado em simultâneo com quimioterapia mielotóxica uma vez que tal pode aumentar a mielotoxicidade.

Não deve ser utilizado em simultâneo com outros bifosfonatos se for revelada interferência nos exames ósseos com bifosfonato marcado com tecnécio (^{99m}Tc).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Na ausência de dados clínicos, a atividade injetada deve ser adaptada à função renal.

Não se recomenda a utilização de Quadramet em doentes cuja medula óssea se encontra comprometida devido a uma terapêutica anterior ou em consequência da doença, exceto nos casos em que o potencial benefício do tratamento justifique os seus riscos.

Dada a potencial supressão da medula óssea após a administração, devem monitorizar-se semanalmente as contagens sanguíneas durante, pelo menos, 8 semanas, com início 2 semanas após a administração de Quadramet, ou até à recuperação de uma função da medula óssea adequada.

O doente deve ser aconselhado a ingerir (ou receber por administração intravenosa) uma quantidade mínima de 500 ml de líquidos antes da injeção e deve ser encorajado a urinar tão frequentemente quanto possível após a injeção, de modo a minimizar a exposição da bexiga à radiação.

Uma vez que a depuração do Quadramet é rápida, não são necessárias precauções relativamente à radioatividade excretada na urina 6 a 12 horas após a administração.

No espaço de seis horas após a administração, devem tomar-se precauções especiais tais como cateterismo urinário em doentes incontinentes, com vista a minimizar o risco de contaminação radioativa do vestuário, roupa da cama e ambiente do doente. Para os outros doentes, a urina deve ser recolhida durante, pelo menos, seis (6) horas.

Em doentes com obstrução urinária deve efetuar-se um cateterismo urinário.

Os radiofármacos só podem ser recebidos, usados e administrados por pessoal autorizado em estabelecimentos clínicos designados para o efeito. A sua receção, armazenamento, utilização, transporte e eliminação estão sujeitos aos regulamentos e às licenças apropriadas pelas entidades oficiais competentes locais.

Os radiofármacos devem ser preparados pelo utilizador de forma a satisfazer tanto os requisitos de segurança relativa à radioatividade como de qualidade farmacêutica. Devem tomar-se precauções adequadas de assepsia, em conformidade com os requisitos das Boas Práticas de Fabrico para medicamentos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tendo em conta o potencial de efeitos aditivos a nível da medula óssea, o tratamento não deve ser instituído em simultâneo com quimioterapia ou radioterapia por fonte externa. Quadramet pode ser administrado subsequentemente a qualquer destes tratamentos, após recuperação adequada da medula óssea.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Quadramet está contraindicado (ver 4.3) na gravidez. A possibilidade de uma gravidez deve ser estritamente excluída. As mulheres em idade fértil devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante todo o período de acompanhamento.

Amamentação

Não existem dados clínicos relativos a eliminação de Quadramet no leite. Se a administração de Quadramet for considerada necessária, o leite materno deve ser substituído por leite artificial, devendo o leite materno extraído ser rejeitado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Verificou-se que os doentes que receberam Quadramet apresentaram uma diminuição de leucócitos e plaquetas e anemia.

Em ensaios clínicos as contagens de leucócitos e das plaquetas diminuíram para um nadir de cerca de 40 % a 50 % dos valores iniciais, 3 a 5 semanas após a administração; estes valores voltaram aos valores de pré-tratamento no espaço de 8 semanas após o tratamento.

Os poucos doentes com evidência de toxicidade hematopoiética de Grau 3 ou 4 geralmente apresentavam história de terapêutica recente com radiação de fonte externa ou quimioterapia, ou tinham doença rapidamente progressiva, com provável envolvimento da medula óssea.

As notificações pós-comercialização de trombocitopenia incluíram relatos isolados de hemorragia intracraniana e casos nos quais o resultado foi fatal.

Num pequeno número de doentes observou-se um aumento transitório da dor óssea pouco tempo depois da injeção (reação inflamatória). Esta reação é geralmente ligeira, autolimitada e verifica-se no espaço de 72 horas após a injeção. Tais reações habitualmente respondem aos analgésicos.

Foram referidas reações farmacológicas adversas como náuseas, vômitos, diarreia e sudação.

Foi notificada a ocorrência de reações de hipersensibilidade, incluindo casos raros de reação anafilática, após a administração de Quadramet.

Alguns doentes sofreram compressões da espinal medula/raiz nervosa, coagulação intravascular disseminada e acidentes vasculares cerebrais. A ocorrência destes eventos pode estar associada à evolução da patologia do doente. Quando existem metástases na espinal medula ao nível cervico-dorsal, não é possível excluir o aumento do risco de compressão da espinal medula.

A dose de radiação resultante da exposição terapêutica pode resultar numa maior incidência de cancro e de mutações. Em todos os casos, é necessário assegurar que os riscos da radiação são inferiores aos da própria doença.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

O medicamento só deve ser administrado por pessoal qualificado em estabelecimentos autorizados. A possibilidade de sobredosagem farmacológica é, portanto, remota.

Os riscos a esperar estão associados à administração inadvertida de radioatividade excessiva. A dose de radiação para o organismo pode ser limitada estimulando a diurese e a eliminação frequente de urina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Diversos radiofármacos paliativos da dor.

Código ATC: V10BX02

Mecanismo de ação

Quadramet possui afinidade para o tecido ósseo e concentra-se em áreas de renovação óssea estreitamente associada com a hidroxiapatite.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos realizados em ratos demonstraram que Quadramet é rapidamente eliminado do sangue e localiza-se em áreas de formação da matriz óssea, especialmente na camada osteoide que se encontra em fase de calcificação.

Eficácia e segurança clínica

Nos estudos clínicos em que se usaram técnicas de imagens planas, verificou-se que Quadramet acumula a uma razão de lesão-para-osso normal de cerca de 5 e a uma razão de lesão-para-tecido mole de cerca de 6. Assim, a acumulação de Quadramet pode ser significativamente superior em áreas de envolvimento metastático em relação às áreas circundantes de osso normal.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Em estudos que incluíram 453 doentes com doenças malignas primárias diversas, a captação total de Quadramet por parte do tecido ósseo foi de $65,5 \pm 15,5$ % da atividade administrada. Observou-se uma correlação positiva entre a captação por parte do tecido ósseo e o número de metástases. Contrariamente, verificou-se que ao fim de 30 minutos a captação pelo esqueleto era inversamente proporcional à radioatividade plasmática.

Eliminação

Em doentes, Quadramet é rapidamente eliminado do sangue. Trinta minutos após a injeção do medicamento a 22 doentes, apenas $9,6 \pm 2,8$ % da atividade administrada permanecia no plasma. Ao fim de 4 e 24 horas, a radioatividade presente no plasma tinha diminuído de $1,3 \pm 0,7$ % para $0,05 \pm 0,03$ %.

A excreção urinária ocorreu sobretudo nas primeiras 4 horas ($30,3 \pm 13,5$ %). Ao fim de 12 horas, $35,3 \pm 13,6$ % da atividade administrada tinha sido excretada na urina. Nos doentes com metástases ósseas extensas, a excreção urinária foi menor, independentemente da quantidade de radiofármaco administrada.

Biotransformação

A análise de amostras de urina mostrou que a radioatividade se encontrava na forma do complexo inalterado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os produtos da radiólise do Sm-EDTMP apresentaram toxicidade renal em ratos e cães, com um limite sem efeito de 2,5 mg/kg.

A administração de doses repetidas de samário (^{153}Sm)-EDTMP a cães indicou um período de tempo ligeiramente superior para a recuperação da depressão da medula óssea e dos parâmetros hematológicos periféricos em comparação com a recuperação verificada após a administração de uma dose única.

O Sm-EDTMP radioativo não foi testado relativamente à mutagenicidade/carcinogenicidade mas, devido à dose de radiação resultante da exposição terapêutica, deve considerar-se que apresenta um risco genotóxico/carcinogénico.

O Sm-EDTMP não radioativo não apresentou qualquer potencial mutagénico numa série de testes *in vivo* e *in vitro*. Obtiveram-se os mesmos resultados com o Sm-EDTMP enriquecido com produtos de degradação da radiólise.

Num estudo do potencial carcinogénico do EDTMP, observou-se a ocorrência de osteosarcomas em ratos que receberam doses elevadas. Na ausência de propriedades genotóxicas, estes efeitos podem ser atribuídos às propriedades quelantes do EDTMP, que resultem em perturbações do metabolismo ósseo.

Não foram realizados estudos para avaliação do efeito do Quadramet na reprodução.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

EDTMP total (como EDTMP.H₂O)
Sal de sódio cálcio-EDTMP (como Ca)
Sódio total (como Na)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

1 dia a partir do tempo de referência da atividade indicado no rótulo.

Utilizar no prazo de 6 horas após a descongelar. Não voltar a congelar após a descongelação.

6.4 Precauções especiais de conservação

Quadramet é fornecido congelado em gelo seco.

Conservar no congelador a uma temperatura entre -10°C e -20°C no acondicionamento original.

Os procedimentos de conservação devem encontrar-se em conformidade com a regulamentação nacional para materiais radioativos.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco transparente de vidro do Tipo I com capacidade para 15 ml, descrito na Farmacopeia Europeia, fechado com tampa de borracha de clorobutilo/natural revestida com Teflon e cápsula de alumínio.

Cada frasco contém 1,5 ml (2 GBq à calibração) a 3,1 ml (4 GBq à calibração) de solução injetável.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A administração de radiofármacos acarreta riscos para outras pessoas devido à fonte externa de radiação ou à contaminação resultante de derrames de urina, vômitos, etc. Devem, por isso, tomar-se precauções na proteção contra as radiações em conformidade com as regulamentações nacionais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

(Ver secção 12, para instruções pormenorizadas sobre a preparação do medicamento)

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/057/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de fevereiro de 1998

Data da última renovação: 12 de dezembro de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2015

11. DOSIMETRIA

As estimativas das doses de radiação absorvidas por um doente adulto médio após uma injeção intravenosa de Quadramet encontram-se apresentadas no Quadro 2. As estimativas da dosimetria basearam-se nos estudos clínicos de biodistribuição usando métodos para cálculo das doses de radiação desenvolvidos pelo “Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee” da “Society of Nuclear Medicine”.

Uma vez que Quadramet é excretado na urina, a exposição à radiação baseou-se num intervalo de eliminação de urina de 4,8 horas. Nas estimativas da dose de radiação que atinge os ossos e a medula óssea assume-se que a radioatividade se deposita na superfície óssea, de acordo com as autorradiografias das amostras ósseas retiradas de doentes que receberam Quadramet.

A dose de radiação para órgãos específicos, que podem não ser o órgão alvo da terapêutica, pode ser influenciada de forma significativa por alterações fisiopatológicas induzidas pelo processo de doença. Tal deve ser tido em consideração quando se utiliza a seguinte informação:

QUADRO 2 : DOSES DE RADIAÇÃO ABSORVIDAS

Órgão	Dose absorvida por atividade injetada (mGy/MBq)
Glândulas suprarrenais	0,009
Cérebro	0,011
Tórax	0,003
Vesícula biliar	0,004
Parede ascendente do cólon	0,005
Parede descendente do cólon	0,010
Intestino delgado	0,006
Parede do miocárdio	0,005
Rins	0,018
Fígado	0,005
Pulmões	0,008
Músculo	0,007
Ovários	0,008
Pâncreas	0,005
Medula óssea	1,54
Superfícies ósseas	6,76
Pele	0,004
Baço	0,004
Estômago	0,004
Testículos	0,005
Timo	0,004
Tiroide	0,007
Parede da bexiga	0,973
Útero	0,011
Dose eficaz (mSv/MBq)	0,307

Para este medicamento, a dose eficaz resultante de uma atividade injetada de 2590 MBq é de 796 mSv.

Para uma atividade administrada de 2590 MBq, a dose de radiação típica para o órgão alvo, metástases ósseas, é de 86,5 Gy e as doses de radiação típicas para os órgãos críticos são: superfícies ósseas normais 17,5 Gy, medula óssea 4,0 Gy, parede da bexiga 2,5 Gy, rins 0,047 Gy e ovários 0,021 Gy.

12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Antes da administração, deixe o produto descongelar à temperatura ambiente.

A solução injetável deve ser inspecionada visualmente antes da utilização. Deve apresentar-se transparente sem partículas. O operador deve ter o cuidado de proteger os olhos enquanto estiver a verificar a transparência da solução.

A atividade deve ser medida por um calibrador de dose imediatamente antes da administração. A verificação da dose a ser administrada e a identificação do doente são necessárias antes da administração de Quadramet.

Por motivos de segurança relativamente às radiações, o doente deve ser tratado num local devidamente acordado para a utilização terapêutica de material radioativo proveniente de fontes não seladas. O doente poderá retirar-se assim que as taxas de exposição se encontrem em conformidade com os limites estabelecidos pela regulamentação em vigor.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>