

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 (¹⁵³Sm) Lexidronam-Pentatrium am Referenzzeitpunkt (entspricht 20 bis 80 µg/ml Samarium pro Durchstechflasche).

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

Jede Durchstechflasche enthält 2-4 GBq am Referenzzeitpunkt.

Samarium-153 emittiert sowohl Betateilchen mit mittlerer Energie als auch eine für bildgebende Verfahren geeignete Gammastrahlung 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 schmerzhaften osteoblastischen Skelettm metastasen indiziert, die in der Knochenszintigraphie Technetium (^{99m}Tc)-markierte Bisphosphonate anreichern.

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

4.2 Dosierung und Art 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 Aktivität von Quadramet beträgt 37 MBq pro kg Körpergewicht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung der zu verabreichenden Aktivität erforderlich, da das Risiko einer erhöhten Strahlenexposition vorliegt.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Quadramet wird langsam intravenös über einen sicheren venösen 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 von Ihrem Arzt darauf hingewiesen werden, dass sie ihren Verbrauch an Analgetika 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 klinischen Gründen bei ausgewählten Patienten.

Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln siehe Abschnitt 12.

Zur Vorbereitung der Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Ethylendiamintetramethylenphosphonat (EDTMP)) oder ähnliche Phosphonate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten, die in den vergangenen 6 Wochen eine Chemotherapie oder externe Halbkörperbestrahlung erhalten haben.
- Gleichzeitige Anwendung mit myelotoxischer Chemotherapie (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potenzial für Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktischen Reaktionen muss die Verabreichung des Arzneimittels sofort abgebrochen werden. Falls erforderlich, ist eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Um sofortige Notfallmaßnahmen ergreifen zu können, müssen die erforderlichen Arzneimittel sowie die entsprechende Notfallausrüstung (z. B. Endotrachealtubus und Beatmungsgerät) griffbereit sein.

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Die Strahlenexposition muss bei jedem Patienten durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein.

Es sollte in jedem Fall die geringstmögliche Aktivität verabreicht werden, mit der sich die gewünschte therapeutische Wirkung erzielen lässt.

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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da ein erhöhtes Strahlenexpositionsrisiko vorliegen kann.

Kinder und Jugendliche

Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

Die Indikation ist sorgfältig abzuwägen, da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen.

Wenn auf den mit Technetium (^{99m}Tc) markierten Knochenszintigrammen eine Interferenz zu sehen ist, sollte das Arzneimittel nicht gleichzeitig mit anderen Bisphosphonaten angewendet werden.

Myelosuppression

Die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkfunktion wird nicht empfohlen. Innerhalb eines Zeitraums von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Vor Einleitung der Behandlung sollten folgende Grenzwerte nicht unterschritten werden:

- Hämoglobin $< 100 \text{ g/l}$
- Gesamtzahl der Leukozyten $< 5 \times 10^9/\text{l}$
- Absolute Neutrophilenzahl $< 2 \times 10^9/\text{l}$
- Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/\text{l}$

Patientenvorbereitung

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.

Patienten mit Harnwegsproblemen (Obstruktion oder Inkontinenz) sollten nach der Verabreichung katheterisiert werden, um das Risiko einer radioaktiven Kontamination der Kleidung, der Bettwäsche und der Umgebung des Patienten zu minimieren. Die Entlassung der Patienten muss gemäß den lokal geltenden Bestimmungen erfolgen.

Aufgrund der raschen Clearance von Quadramet müssen Vorsichtsmaßnahmen im Hinblick auf die ausgeschiedene Radioaktivität durchgeführt werden, die den lokal geltenden Bestimmungen entsprechen.

Nach der Anwendung

Enger Kontakt mit Säuglingen, Kleinkindern und schwangeren Frauen sollte 48 Stunden lang eingeschränkt werden.

Aufgrund der potentiellen Knochenmarksuppression 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.

Spezielle Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Aufgrund des Risikos für eine lokale Gewebnekrose müssen paravenöse Injektionen vermieden werden. Die Injektion darf nur strikt intravenös erfolgen, um eine lokale Anreicherung und die dadurch möglicherweise verursachten Strahlenschäden zu verhindern. Im Falle einer paravenösen Injektion muss die Injektion sofort gestoppt und die Injektionsstelle erwärmt und erhöht gelagert werden. Beim Auftreten einer Strahlennekrose ist eventuell ein operativer Eingriff erforderlich.

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

Frauen im gebärfähigen Alter

Ist die Verabreichung eines Radiopharmakons an eine Frau im gebärfähigen Alter geplant, muss stets festgestellt werden, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Jede Frau, bei der eine Monatsblutung ausgeblieben ist, muss bis zum Beweis des Gegenteils als schwanger angesehen werden.

Bestehen Zweifel hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (falls eine Monatsblutung ausgeblieben ist, falls die Blutungen sehr unregelmäßig sind usw.) müssen der Patientin alternative Behandlungen angeboten werden, bei denen keine ionisierende Strahlung angewendet wird (sofern es derartige Methoden gibt). Die Möglichkeit einer Schwangerschaft muss strengstens ausgeschlossen werden.

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen nach der Verabreichung und während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Die Anwendung von Samarium (^{153}Sm) Lexidronam-Pentanonatrium ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Bevor ein Radiopharmakon an eine stillende Mutter verabreicht wird, sollte die Möglichkeit des Verschiebens der Anwendung des Radionuklids auf einen Zeitpunkt nach der Stillzeit erwogen werden.

Es liegen keine klinischen Daten zur Ausscheidung von Quadramet in die Muttermilch vor. Sofern die Verabreichung für notwendig erachtet wird, sollte das Stillen durch eine Ernährung mit Pulvermilch ersetzt und die Muttermilch abgepumpt und entsorgt werden.

Enger Kontakt mit Säuglingen und Kleinkindern sollte 48 Stunden lang eingeschränkt werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.

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

Quadramet hat möglicherweise geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit Patienten, die Quadramet erhielten, waren die am häufigsten berichteten Reaktionen Thrombozytopenie, Anämie und Leukopenie.

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Quadramet sind disseminierte intravaskuläre Gerinnung, Knochenmarkversagen, Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, intrakranielle Blutung, Schlaganfall und Rückenmarkskompression.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die beobachteten Reaktionen und Symptome nach Systemorganklassen geordnet zusammengefasst. Die nachstehend aufgeführten Häufigkeiten sind nach folgender Konvention definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Überwachung nach Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie ² Anämie ² Leukopenie ²
	Gelegentlich	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung ² Knochenmarkversagen ²
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit ¹ Anaphylaktische Reaktion ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Anorexie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Intrakranielle Blutung Schlaganfall ² Rückenmarkskompression ²
	Häufig	Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
	Gelegentlich	Erbrechen
	Nicht bekannt	Diarrhö ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Knochenschmerzen ²
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie

¹ Nebenwirkungen laut Spontanberichten

² Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Bei Patienten, die Quadramet erhielten, wurde eine Abnahme der weißen Blutzellen und der Thrombozytenzahl 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 hämatotoxische 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 vermutlicher Knochenmarksbeteiligung.

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.

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. Die effektive Dosis beträgt nach Verabreichung der maximal empfohlenen Aktivität von 2 600 MBq für einen Patienten mit einem Gewicht von 70 kg 798 mSv.

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 Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Strahlenüberdosis durch die Verabreichung von Quadramet sollte die vom Patienten aufgenommene Dosis nach Möglichkeit reduziert werden, indem die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch forcierte Diurese und häufiges Entleeren der Harnblase erhöht wird. Es ist möglicherweise hilfreich, die verabreichte effektive Dosis abzuschätzen.

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

Verteilung

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.

Organaufnahme

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

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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde noch nicht untersucht.

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.
Lagerungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Die Aufbewahrung radioaktiver Arzneimittel muss in Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen für radioaktives Material erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I nach dem Europäischen Arzneibuch), verschlossen mit einem Teflonbeschichteten Stopfen aus Chlorbutyl-/Naturkautschuk und einer abziehbaren Aluminiumkappe.

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Die Entgegennahme, Lagerung, Anwendung sowie der Transport und die Entsorgung unterliegen den gesetzlichen Bestimmungen und/oder den entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radiopharmaka dürfen nur unter Vorkehrung zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zur Einhaltung aseptischer Bedingungen sind zu treffen.

Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln siehe Abschnitt 12.

Falls die Integrität der Durchstechflasche zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels nicht gewährleistet ist, darf diese nicht verwendet werden.

Die Verabreichung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination durch das Arzneimittel und einer Strahlenexposition der Anwender so gering wie möglich bleibt. Eine geeignete Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Die Verabreichung von Radiopharmaka kann andere Personen wegen externer Strahlung oder Kontamination durch Urinspritzer, Erbrochenem usw. gefährden.

Das Radiopharmakon führt bei den behandelten Patienten zu einer relativ hohen Strahlenbelastung. Die Anwendung von Quadramet kann zu einem erheblichen Risiko für die Umwelt führen. Dies kann für den engen Familienumkreis der behandelten Person oder für die Öffentlichkeit bedeutsam sein, abhängig vom Niveau der verabreichten Aktivität.

Hinsichtlich der von den Patienten ausgeschiedenen Aktivität sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen gemäß den nationalen Vorschriften getroffen werden, um jegliche Kontamination zu verhindern.

Quadramet kann ¹⁵⁴Eu mit einer Halbwertszeit von 8,5 Jahren enthalten, das nach der Quadramet-Therapie im Skelett verbleibt. Dies sollte im Hinblick auf die Entsorgung von radioaktiven Abfällen sowie im Fall einer Aktivierung von Alarmsystemen für radioaktive Strahlung berücksichtigt werden.

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

11/2025

11. DOSIMETRIE

Die von einem durchschnittlichen erwachsenen Patienten nach intravenöser Injektion von Quadramet aufgenommenen veranschlagten Strahlendosen sind in Tabelle 3 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 zugrunde gelegt. 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.

TABELLE 3: 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 effektive Dosis beträgt nach Verabreichung einer Aktivität von 2 600 MBq für einen Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg etwa 798 mSv.

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.

Bei einer verabreichten Aktivität von 2 600 MBq bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg beträgt die typische Strahlendosis für das Zielorgan - Skelettmetastasen - 86,8 Gy, und die typischen Strahlendosen für die kritischen Organe sind: normale Knochenoberflächen 17,6 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 muss 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.

Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflasche darf nicht geöffnet werden. Die Lösung ist mit einer Einzeldosis-Spritze mit geeigneter Schutzabschirmung und einer sterilen Einwegnadel oder mit einem zugelassenen automatischen Applikationssystem über den zuvor desinfizierten Stopfen zu entnehmen.

Wenn die Integrität der Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf das Produkt nicht verwendet werden.

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

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