

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quadramet 1,3 GBq/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 1,3 GBq Samarium-(¹⁵³Sm)-leksidronaamipentanaatriumia viiteajankohtana (vastaten 20–80 mikrog/ml samariumia injektio-pulloa kohti). Samariumin spesifinen aktiivisuus on noin 16–65 MBq/mikrogrammaa samariumia.

Jokainen injektio-pullo sisältää 2–4 GBq kalibroitipäivänä.

Samarium-153 lähettää sekä keskienergiisiä beetahiukkasia että kuvannettavan gammafotonin, ja sen puoliintumisaika on 46,3 tuntia (1,93 vuorokautta). Samarium-153:n tärkeimmät säteilytiedot on lueteltu taulukossa 1.

TAULUKKO 1: SAMARIUM-153:N TÄRKEIMMÄT SÄTEILYTIEDOT

<u>Säteily</u>	<u>Energia (keV)*</u>	<u>Osuus</u>
Beeta	640	30 %
Beeta	710	50 %
Beeta	810	20 %
Gamma	103	29 %

* Taulukossa esitetään beetasäteilyn maksimienergiat. Beetahiukkasen keskimääräinen energia on 233 keV.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium 8,1 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tai hiukan ruskeankellertävä liuos, jonka pH on 7.0 ja 8.5 välillä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Quadramet on tarkoitettu luukivun lievitykseen potilaille, joilla on useita kivuliaita osteoblastisia luumetastaaseja, joihin luuston kuvauksessa kertyy teknetium-(^{99m}Tc)-merkittyjä bisfosfonaatteja.

Ennen hoidon aloittamista on varmistettava, että potilaalla on sellaisia osteoblastisia metastaaseja, joihin kertyy teknetium-(^{99m}Tc)-merkittyjä bisfosfonaatteja.

4.2 Annostus ja antotapa

Quadramet-valmistetta saa antaa vain lääkäri, jolla on kokemusta radioaktiivisten lääkkeiden käytöstä, ja vasta sen jälkeen, kun onkologiaan perehtynyt lääkäri on tehnyt potilaalle perusteellisen onkologisen arvioinnin.

Annostus

Suosittelut Quadramet-annos on 37 MBq painokiloa kohti.

Pediatriset potilaat

Quadrametia ei suositella annettavaksi alle 18-vuoden ikäisille lapsille, koska tietoja turvallisuudesta ja tehosta ei ole.

Antotapa

Quadramet annetaan hitaasti laskimokatetrin kautta yhden minuutin kuluessa. Quadramet ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Potilailla, joilla hoitovaste saavutetaan, kipu alkaa yleensä lievittyä viikon sisällä. Quadramet-hoidon antamisesta. Kipua lievittävä vaikutus voi kestää neljästä viikosta neljään kuukauteen. Jos potilaan kipu lievittyy, häntä voidaan rohkaista vähentämään euforisoivien kipulääkkeiden käyttöä.

Quadramet-valmisteen toistuvaa käyttöä tulee harkita yksilöllisen hoitovasteen ja potilaan kliinisten oireiden mukaan. Hoitojen välillä on pidettävä vähintään kahdeksan viikon tauko, jotta luuytimen toiminta ehtii toipua riittävästi.

Toistuvan annostelun turvallisuudesta on niukasti tietoa, ja se perustuu valmisteen erityislupakäyttöön.

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (etyleenidiamiinitetrametyleenifosfonaatille (EDTMP) tai sen kaltaisille fosfonaateille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jos potilas on raskaana (ks. kohta 4.6)
- jos potilas on saanut kemoterapia-aineita tai kehon toispuolista ulkoista sädehoitoa edellisten kuuden viikon aikana.

Quadramet on ainoastaan palliatiiviseen hoitoon käytettävä valmiste, eikä sitä tule käyttää samanaikaisesti myelotoksisen kemoterapian kanssa, sillä se saattaa voimistaa myelotoksista vaikutusta.

Quadramet-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti muiden bisfosfonaattien kanssa, jos interferenssiä on havaittu teknetium-^(99mTc)-merkityllä bisfosfonaatilla luuston kuvauksissa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kliinisten tietojen puuttuessa potilaalle injisoitava radioaktiivinen annos on sovitettava munuaisten toiminnan mukaan.

Jos potilaalla on aiemman hoidon tai sairauden vuoksi tavallista pienempi luuydinreservi, ei Quadramet-valmisteen käyttöä suositella muuten kuin siinä tapauksessa, että hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on merkittävämpi kuin siitä mahdollisesti koituva haitta.

Mahdollisen hoidonjälkeisen luuydinsuppression vuoksi potilaan veriarvoja tulee seurata ensimmäisen kerran 2 viikon kuluttua Quadramet-hoidon jälkeen ja sen jälkeen viikoittain vähintään 8 viikon ajan tai kunnes luuytimen toiminta on korjautunut riittävästi.

Potilasta on kehoitettava nauttimaan (tai hänelle on annettava laskimoon) vähintään 500 ml nestettä ennen injektiota. Lisäksi häntä on virtsarakon säteilyaltistuksen minimoimiseksi kehoitettava virtsaamaan injektion jälkeen mahdollisimman usein.

Quadramet poistuu elimistöstä nopeasti, joten virtsan radioaktiivisuuteen liittyvät varotoimenpiteet voi lopettaa, kun valmisteen antamisesta on kulunut 6–12 tuntia.

Inkontinenssipotilailla erityistoimenpiteet, kuten virtsarakon katetrointi, ovat tarpeen vaatteiden, vuodevaatteiden ja ympäristön radioaktiivisen kontaminaation välttämiseksi kuuden tunnin ajan lääkkeen antamisesta. Muiden potilaiden virtsa on kerättävä talteen vähintään kuuden (6) tunnin ajan annostelun jälkeen.

Virtsarakko on syytä katetroida, jos potilaalla on virtsateiden tukos.

Radioaktiivisia lääkkeitä saavat ottaa vastaan, käsitellä ja käyttää vain siihen valtuutetut henkilöt kyseisessä hoitopaikassa. Näiden lääkkeiden vastaanotto, varastointi, käsittely, kuljetus ja hävittäminen edellyttävät asiasta vastaavien kansallisten viranomaisten antamien määräysten noudattamista ja asianmukaisia lupia.

Käyttäjän on tehtävä radioaktiiviset lääkkeet käyttövalmiiksi säteilyturvallisuusmääräysten ja farmaseuttisten laatuvaatimusten mukaisesti. Lääkkeitä koskevien GMP-määräysten mukaisesti käsittelyssä on noudatettava asianmukaista aseptiikkaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisten additiivisten luuydinvaikutusten vuoksi Quadramet-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti kemoterapia-aineiden eikä ulkoisen sädehoidon kanssa. Sitä voi antaa kummankin hoidon jälkeen, sen jälkeen kun luuydin on ehtinyt toipua riittävän hyvin.

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Quadramet-valmisteen käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. 4.3). Raskauden mahdollisuus on ehdottomasti suljettava pois ennen hoitoa. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja koko seurantajakson ajan

Imetys

Jos Quadramet-valmisteen käyttö katsotaan tarpeelliseksi imetyksen aikana, imetys on keskeytettävä, on siirryttävä käyttämään äidinmaidon vastiketta ja erittyvä maito on heitettävä pois.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Quadramet-valmistetta saavilla potilailla on todettu valkosolujen ja verihiutaleiden vähenemistä sekä anemiasia.

Kliinisissä tutkimuksissa valkosolu- ja verihiutalearvot laskivat pahimmillaan 3–5 viikon kuluttua lääkkeen antamisesta noin 40–50 prosenttiin lähtötasosta ja palasivat yleensä kahdeksan viikon kuluessa sen antamisesta hoitoa edeltävälle tasolle.

Joillakin harvoilla potilailla ilmeni 3. tai 4. asteen hematopoeettista toksisuutta. Nämä potilaat olivat yleensä saaneet hiljattain joko ulkoista sädehoitoa tai kemoterapiaa tai heillä oli nopeasti etenevä sairaus, joka oli todennäköisesti levinnyt luuytimeen.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu yksittäisiä kallonsisäisiä verenvuotoja ja kuolemaan johtaneita tapauksia.

Muutamit potilaat ovat raportoineet luukivun lyhytaikaista voimistumista pian injektion jälkeen (flare-reaktio). Reaktio on yleensä lievä ja ohimenevä, ja se ilmenee tavallisesti 72 tunnin kuluessa injektioista. Tällaisissa tapauksissa kipulääkkeen käytöstä on yleensä apua.

Haittavaikutuksina on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja hikoilua.

Harvinaisia yliherkkyytapauksia, kuten anafylaktisia reaktioita, on raportoitu Quadramet-valmisteen annon jälkeen.

Muutamilla potilailla on ilmennyt selkäytimen tai hermojuuren kompressioita, disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota (DIC) ja aivohalvauksia, jotka voivat liittyä perussairauden etenemiseen. Jos potilaalla on servikodorsaalisen tason spinaalisia metastaaseja, selkäytimen kompression riski on olemassa.

Hoitoon liittyvä säteilyannos saattaa lisätä syövän ja mutaatioiden ilmaantuvuutta. Siksi tulee aina varmistua siitä, ettei säteilystä koidu enempää vaaraa kuin hoidettavasta sairaudesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Valmistetta saa antaa vain kokenut henkilökunta luvan saaneessa hoitolaitoksessa, minkä vuoksi yliannostus on epätodennäköistä.

Mahdolliset riskit liittyvät siihen, että potilaalle annetaan vahingossa liian suuri annos radioaktiivista ainetta. Elimistöön tulevaa säteilyannosta voi rajoittaa tehostamalla diureesia ja kehottamalla potilasta virtsaamaan useasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kipua lievittävät radiofarmaseuttiset valmisteet
ATC-koodi: V10BX02

Vaikutusmekanismi

Quadramet hakeutuu luukudokseen ja kertyy alueille, joissa tapahtuu hydroksiapatiittiin läheisesti liittyvää luuston aineenvaihduntaa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että Quadramet poistuu nopeasti verestä ja kulkeutuu luumatriksin kasvualueille, erityisesti mineralisoituvaan osteoidikerrokseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin tasokuvantamismenetelmiä, Quadramet-valmisteen leesioihin ja normaaliin luuhun kertymisen suhde oli noin 5 ja leesioihin ja pehmytkudoksiin kertymisen suhde noin 6. Siksi metastaasialueille voi kertyä valmistetta merkitsevästi enemmän kuin ympäröivään terveeseen luuhun.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin 453 potilaalle, joilla oli erilaisia pahanlaatuisia primaarisairauksia, Quadramet-annoksen radioaktiivisuudesta $65,5 \pm 15,5$ % kulkeutui luustoon. Luustoon kertyvän radioaktiivisuuden ja metastaasien lukumäärän välillä todettiin positiivinen korrelaatio. Sitä vastoin 30 minuutin kuluttua lääkkeen antamisesta luustoon kertynyt radioaktiivisuus ja plasman radioaktiivisuus olivat kääntäen verrannolliset.

Eliminaatio

Quadramet poistuu nopeasti potilaiden verenkierrosta. Tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin 22 potilaalle, puolen tunnin kuluttua injisoinnista plasmassa oli jäljellä vain $9,6 \pm 2,8$ % annetusta radioaktiivisuudesta. Neljän tunnin kuluttua plasman radioaktiivisuus oli vähentynyt arvoon $1,3 \pm 0,7$ % ja 24 tunnin kuluttua arvoon $0,05 \pm 0,03$ %.

Erittyminen virtsaan tapahtui pääasiassa neljän ensimmäisen tunnin kuluessa ($30,3 \pm 13,5$ %). 12 tunnin kuluttua $35,3 \pm 13,6$ % radioaktiivisesta annoksesta oli erittynyt virtsaan. Radioaktiivisen lääkkeen erittyminen virtsaan oli annoksesta riippumatta tavallista vähäisempää niillä potilailla, joilla oli laajoja luumetastaaseja.

Biotransformaatio

Virtsanäytteitä analysoitaessa havaittiin, että niiden radioaktiivisuusprofiili vastasi alkuperäistä yhdistettä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sm-EDTMP:n radiolyyssituotteiden havaittiin olevan munuaistoksisia rotille ja koirille 2,5 mg/kg:n ei-efektiivisellä annoksella.

Koirilla tehdyissä tutkimuksissa toistuvien samarium-(¹⁵³Sm)-EDTMP-annosten jälkeen lamautuneen luuydintoiminnan elpyminen ja perifeeristen hematologisten parametrien palautuminen kesti hiukan pidempään kuin kerta-annoksen jälkeen.

Radioaktiivisen Sm-EDTMP:n mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu, mutta hoidosta saatavan säteilyannoksen perusteella sen käyttöön voi liittyä genotoksisuus/karsinogeenisuus riski.

In vivo ja *in vitro* -kokeiden sarjassa ei-radioaktiivisella Sm-EDTMP:llä ei todettu mutageenista vaikutusta. Tulos oli sama hajoamistuotteita sisältävää Sm-EDTMP:tä tutkittaessa.

EDTMP:n karsinogeenisuutta koskevissa tutkimuksissa rotilla ilmeni suuria annoksia käytettäessä osteosarkoomia. Koska genotoksisuutta ei ole todettu, nämä vaikutukset johtunevat EDTMP:n kelatoivista ominaisuuksista, jotka aiheuttavat luun aineenvaihdunnan häiriöitä.

Quadramet-valmisteen vaikutusta lisääntymiseen ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kokonais-EDTMP (muodossa EDTMP.H₂O)
Kalsium-EDTMP-natriumsuola (kalsiumina)
Kokonaiskalsium (natriumina)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

1 vuorokausi etiketissä mainitusta aktiivisuuden viiteajasta.

Käytä kuuden tunnin kuluessa sulattamisesta. Sulatettua tuotetta ei saa pakastaa uudelleen.

6.4 Säilytys

Quadramet toimitetaan pakastettuna kuivajäädessä.
Säilytä pakastettuna -10 °C– -20 °C alkuperäispakkauksessa.

Säilytettävä paikallisten radioaktiivisia aineita koskevien määräysten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Euroopan farmakopean mukainen 15 ml:n väritön, tyyppin I vedetystä lasista valmistettu injektioampulli, joka on suljettu Teflon-päälysteisellä klooributyyli-/luonnonkumitulpalla ja sen päällä olevalla alumiinisella nostokorkilla.

Jokainen injektioampullo sisältää 1,5–3,1 ml (2–4 GBq kalibrontipäivänä) injektionestettä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Radiofarmaseuttisia valmisteita käytettäessä ulkoinen säteily tai virtsan, oksennuksen tms. aiheuttama kontaminaatio voi olla vaaraksi muille. Säteilyltä on siksi suojauduttava kansallisten säteilyturvallisuusmääräysten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

(Tuotteen valmistus on selostettu yksityiskohtaisesti kohdassa 12).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/97/057/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05. helmikuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. joulukuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02/2015

11. DOSIMETRIA

Taulukossa 2 on lueteltu laskimoon annetusta Quadramet-injektiosta keskimääräiseen aikuispotilaaseen arviolta imeytyvät säteilyannokset. Arvio perustuu klinisiin jakautumistutkimuksiin, jotka on tehty Society of Nuclear Medicine Medical Internal Radiation Dose (MIRD) -komitean säteilyannosten laskentaan kehittämällä menetelmillä.

Koska Quadramet erittyy virtsaan, säteilyaltistus laskettiin sillä perusteella, että virtsaamisväli olisi 4,8 tuntia. Quadramet-hoitoa saaneiden potilaiden luunäytteiden autoradiogrammien perusteella luun ja luuytimen arvioidut säteilyannokset perustuvat siihen oletukseen, että radioaktiivisuus kertyy luiden pinnalle.

Sairausprosessin aiheuttamat patofysiologiset muutokset saattavat vaikuttaa merkittävästi muidenkin kuin kohde-elimen saamiin säteilyannoksiin. Tämä on syytä ottaa huomioon seuraavia tietoja käyttäessä:

TAULUKKO 2: IMEYTYNEET SÄTEILYANNOKSET

Elin	Imeytynyt annos suhteessa injisoituun radioaktiiviseen annokseen (mGy/MBq)
Lisämunuaiset	0,009
Aivot	0,011
Rintakehä	0,003
Sappirakko	0,004
Nousevan paksusuolen seinämä	0,005
Laskevan paksusuolen seinämä	0,010
Ohutsuoli	0,006
Sydänlihaksen seinämä	0,005
Munuaiset	0,018
Maksa	0,005
Keuhkot	0,008
Lihakset	0,007
Munasarjat	0,008
Haima	0,005
Punainen luuydin	1,54
Luun pinta	6,76
Iho	0,004
Perna	0,004
Mahalaukku	0,004
Kivekset	0,005
Kateenkorva	0,004
Kilpirauhanen	0,007
Virtsarakon seinämä	0,973
Kohtu	0,011
Tehokas annos (mSv/MBq)	0,307

Valmisteen tehokas annos 2 590 MBq:n suuruisen injektion jälkeen on 796 mSv.

Kun radioaktiivinen annos on 2 590 MBq, hoidon kohteen luometastaasien saama tyypillinen säteilyannos on 86,5 Gy ja tyypilliset kriittisten elinten saamat säteilyannokset ovat: terveen luun pinta 17,5 Gy, punainen luuydin 4,0 Gy, virtsarakon seinämä 2,5 Gy, munuaiset 0,047 Gy ja munasarjat 0,021 Gy.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Anna tuotteen sulaa huoneenlämmössä ennen käyttöä.

Tarkista injektio-liuos silmämääräisesti ennen käyttöä. Sen on oltava kirkasta, eikä siinä saa olla hiukkasia. Tarkistaessasi liuoksen kirkkautta suojaa silmäsi huolellisesti.

Aktiivisuus on mitattava annoskalibraattorilla juuri ennen lääkkeen antamista. Lääkeannos ja potilaan henkilöllisyys on tarkistettava ennen Quadramet-valmisteen antamista.

Säteilyturvallisuussyistä potilasta tulee hoitaa sellaisessa paikassa, joka soveltuu radioaktiivisen avolähteen terapeuttiseen käyttöön. Potilas voidaan päästää pois, kun altistus on voimassa olevien määräysten mukainen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.