

PRODUKTRESUMÉ**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Quadramet 1,3 GBq/ml injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 1,3 GBq samarium (^{153}Sm) lexidronam pentanatrium på referencedato. (svarende til 20 til 80 µg/ml samarium pr. hætteglas)

Samariums specifikke aktivitet er ca. 16 - 65 MBq/µg samarium.

Hvert hætteglas indeholder 2 - 4 GBq på referencedato.

Samarium-153 emitterer både middelenergi betapartikler og en billeddannende gammafoton og har en halveringstid på 46,3 timer (1,93 dage). De primære strålingsemissioner for samarium-153 er anført i Tabel 1.

TABEL 1 : DE VÆSENTLIGSTE STRÅLINGSEMISSIONSDATA FOR SAMARIUM-153

<u>Stråling</u>	<u>Energi (keV)*</u>	<u>Forekomst</u>
Beta	640	30%
Beta	710	50%
Beta	810	20%
Gamma	103	29%

* De maksimale energier er opført for betaemissioner; den gennemsnitlige betapartikelenergi er 233 keV.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: natrium 8,1 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til lysegul opløsning med pH mellem 7,0 og 8.5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Quadramet er indiceret til lindring af knoglesmerter hos patienter med multiple smertefulde osteoblastiske knoglemetastaser, som optager teknetium (^{99m}Tc)-mærkede bisfosfonater på knoglescanning.

Tilstedeværelsen af osteoblastiske metastaser, der optager teknetium (^{99m}Tc)-mærkede bisfosfonater, bør bekræftes inden behandlingen.

4.2 Dosering og administration

Quadramet bør kun indgives efter fyldestgørende onkologisk evaluering af patienten af en kvalificeret læge, der har erfaring i brugen af radioaktive lægemidler.

Dosering

Den anbefalede dosis af QUADRAMET er 37 MBq per kg legemsvægt

Pædiatrisk population

Quadramet bør ikke anvendes til børn under 18 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Administration

Quadramet skal injiceres langsomt (ca. 1 min.) intravenøst gennem et intravenøst kateder. Quadramet bør ikke fortyndes før brug.

Patienter, der responderer på Quadramet, oplever sædvanligvis en begyndende smertelindring inden for 1 uge efter behandlingen. Smertelindringen kan vare fra 4 uger op til 4 måneder. Patienter, som oplever nedsat smerte kan opmuntres til at nedsætte deres forbrug af opioid analgetikum.

Gentagen indgivelse af Quadramet bør være baseret på den individuelle patients respons på tidligere behandling samt på kliniske symptomer. Et mindste interval på 8 uger bør overholdes under forudsætning af generhvervelse af tilstrækkelig knoglemarvsfunktion.

Data vedrørende sikkerheden i forbindelse med gentagen dosering er begrænset og baseret på specielle udleveringer (compassionate use) af produktet.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 12.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof (ethylendiamintetramethylenphosphonat (EDTMP) eller lignende fosfonater) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- til gravide kvinder (se pkt.4.6)
- til patienter, som har modtaget kemoterapi eller ekstern halvkropsbestrålingsbehandling inden for 6 uger før.

Quadramet anvendes udelukkende som et palliativt stof og bør ikke anvendes samtidig med myelotoksisk kemoterapi, da det kan forøge myelotoksiciteten.

Det bør ikke anvendes samtidig med andre bisfosfonater, hvis der ses en interferens på teknetium (^{99m}Tc)-mærkede bisfosfonat knoglescanninger.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

I mangel på kliniske data bør den injicerede aktivitet tilpasses nyrefunktionen.

Brugen af Quadramet hos patienter med påvist kompromitteret knoglemarvsreserve som resultat af tidligere behandling eller sygdom anbefales ikke, medmindre den mulige fordel ved behandlingen opvejer risiciene.

På grund af mulig knoglemarvshæmning efter indgivelse bør blodtællingen monitoreres hver uge i mindst 8 uger, begyndende 2 uger efter indgivelse af Quadramet, eller indtil der er generhvervet tilstrækkelig knoglemarvsfunktion.

Patienten bør opmuntres til at indtage (eller ved intravenøs indgivelse at modtage) mindst 500 ml væske inden injektionen, og patienten bør opmuntres til at tømme blæren så ofte som muligt efter injektionen for at mindske bestråling af blæren.

Da clearance af Quadramet er hurtig, behøver forholdsreglerne vedrørende udskilt urinradioaktivitet ikke tages efter 6 - 12 timer efter indgivelse.

Hos inkontinente patienter bør der tages særlige forholdsregler såsom blærekateterisation i de første seks timer efter indgivelse for at minimere risikoen for radioaktiv kontaminering af tøj, sengetøj samt patientens omgivelser. For andre patienter bør urinen opsamles i mindst seks (6) timer.

Blærekateterisation bør foretages hos patienter med urinvejsobstruktion.

Radioaktive lægemidler må kun modtages, anvendes og indgives af autoriserede personer i godkendte kliniske omgivelser. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse af lægemidlet er underlagt regulativer og relevante tilladelser fra de lokale, kompetente, officielle myndigheder. Radioaktive lægemidler bør klargøres af brugeren på en måde, der opfylder kravene både med hensyn til strålingssikkerhed og farmaceutisk kvalitet. Der skal tages passende aseptiske forholdsregler i overensstemmelse med kravene for god fremstillingspraksis (GMP) for lægemidler.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af muligheden for additiv virkning på knoglemarven bør behandlingen ikke gives samtidig med kemoterapi eller ekstern strålebehandling. Quadramet kan gives efter hver af disse behandlinger, efter at der er taget hensyn til tilstrækkelig generhvervelse af knoglemarvsfunktionen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Quadramet er kontraindiceret (se pkt.4.3) under graviditet. Muligheden for graviditet skal udelukkes helt. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv antikonception under behandlingen og hele opfølgningsperioden.

Amning

Der forligger ingen data vedrørende udskillelse af Quadramet i modermælk. Hvis indgivelse af Quadramet vurderes at være nødvendig, skal modermælken derfor erstattes af modermælkserstatning, og den udmalkede mælk kasseres.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Der blev observeret nedgang i antallet af hvide blodlegemer og blodplader samt anæmi hos patienter, som fik Quadramet.

I kliniske forsøg gik antallet af hvide blodlegemer og blodplader ned til et minimum på cirka 40 % til 50 % af basislinien 3 til 5 uger efter indgivelse af en dosis og vendte som regel tilbage til niveauerne før behandlingen 8 uger efter behandlingen.

De få patienter, som oplevede en 3. eller 4. grads hæmatopoietisk toksicitet, havde som regel enten en anamnese med nylig ekstern strålebehandling eller kemoterapi eller havde en hurtigt fremadskridende sygdom med eventuel inddragelse af knoglemarven.

Rapporter, der er fremkommet efter markedsføringen, om thrombocytopeni omfatter enkelte rapporter om intracranial blødning og tilfælde med dødelig udgang.

Et lille antal patienter har rapporteret en forbigående øget knoglesmerteintensitet kort efter injektionen (flare reaction). Dette er normalt mildt og selvbegrænsende og forekommer inden for 72 timer efter injektionen. Sådanne reaktioner reagerer normalt på analgetika.

Bivirkninger, såsom kvalme, opkastning, diarré og svedafsondring, blev rapporteret.

Overfølsomhedsreaktioner, herunder sjældne tilfælde af anafylaktisk reaktion, er rapporteret efter indgivelse af Quadramet.

Nogle få patienter oplevede rygmarvs- eller rodkompression, dissemineret intravaskulær koagulation og cerebrovaskulære hændelser. Forekomsten af disse hændelser kan kædes sammen med udviklingen af patientens sygdom. Når der forekommer spinale metastaser ved det cervicis-dorsale niveau, kan en forøget risiko for rygmarvskompression ikke udelukkes.

Strålingsdosen som følge af den terapeutiske dosis kan resultere i højere forekomst af cancer og mutationer. Det er i alle tilfælde nødvendigt at sikre, at risiciene ved bestråling er mindre end ved selve sygdommen.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Dette produkt bør kun indgives af kvalificeret personale i autoriserede omgivelser. Risikoen for farmakologisk overdosering er derfor lille.

De forventede risici er associeret med utilsigtet indgivelse af for megen radioaktivitet. Strålingsdosen til kroppen kan begrænses ved at fremme en diurese samt ved hyppig urinudtømning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Diverse smertelindrende, radioaktive lægemidler.
ATC kode: V10BX02

Virkningsmekanisme

Quadramet har en affinitet for knoglevæv og koncentrerer sig i områder med knogleomsætning i intim forbindelse med hydroxyapatit.

Farmakodynamisk virkning

Studier med rotter har påvist, at Quadramet hurtigt forlader blodet og lokaliseres i knoglematrixvækstområder, især osteoidlaget, som gennemgår mineralisering.

Klinisk virkning og sikkerhed

I kliniske studier, hvor der anvendes planar billedteknik, akkumuleres Quadramet med en fordeling mellem forandret og normalt knoglevæv på ca. 5 : 1 og mellem forandret og normalt blødt væv på ca. 6 : 1. Områder med metastatisk beskadigelse kan derfor akkumulere signifikant større mængder Quadramet end omkringliggende normale knogler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den samlede optagelse i knoglerne af Quadramet i studier med 453 patienter med forskellige former for primære maligniteter var $65,5 \pm 15,5$ % af den indgivne radioaktivitet. Der blev konstateret en positiv korrelation mellem optagelse i knogler og antallet af steder med metastaser. Til sammenligning var optagelsen i knogler omvendt proportional med plasmaradioaktiviteten ved 30 minutter.

Elimination

Quadramet renses hurtigt fra blodet hos patienter. Trediven minutter efter en injektion af midlet til 22 patienter var kun $9,6 \pm 2,8$ % af den indgivne dosis tilbage i plasma. Ved 4 og 24 timer var plasma radioaktiviteten gået ned fra $1,3 \pm 0,7$ % til $0,05 \pm 0,03$ %.

Urinudskillelse skete fortrinsvis i løbet af de 4 første timer ($30,3 \pm 13,5$ %). Ved 12 timer var $35,3 \pm 13,6$ % af den indgivne dosis udskilt i urinen. Der skete mindre udskillelse i urinen hos patienter, som havde omfattende knoglemetastaser, uanset mængden af den indgivne radioaktive medicin.

Biotransformation

Ved en analyse af urinprøver konstateredes det, at der var radioaktivitet til stede som intakt kompleks.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Radiolyseprodukterne af Sm-EDTMP viste nyretoksicitet hos rotter og hunde med et nulvirksomt niveau på 2,5 mg/kg.

Ved indgivelse af gentagne doser samarium (^{153}Sm)-EDTMP til hunde sås det, at det tog lidt længere tid, inden de nedsatte parametre i knoglemarv og perifert blod rettede sig end efter indgivelse af en enkelt dosis.

Radioaktiv Sm-EDTMP er ikke blevet testet for mutagenitet/carcinogenitet, men på grund af strålingsdoserne efter den terapeutiske indgivelse, bør man regne med, at det udgør en genotoksisk/carcinogen risiko.

Ved ikke-radioaktiv Sm-EDTMP konstateredes intet mutagenpotential ved en gruppe *in vivo* og *in vitro* tests. De samme resultater blev observeret for Sm-EDTMP beriget med radiolysenedbrydende stoffer.

I et studie af EDTMP vedrørende carcinogent potentiale forekom der osteosarkomer hos rotter ved høje doser. I fravær af genotoksiske egenskaber kan disse virkninger tillægges EDTMP chelat-egenskaber, som fører til øssøse metabolismeforstyrrelser.

Der er ikke udført undersøgelser for at vurdere Quadramet virkning på fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Total EDTMP (som EDTMP·H₂O)
Calcium-EDTMP natriumsalt (som Ca)
Total natrium (som Na)
Vand til injektioner

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

1 dag efter aktivitetens referenceklokkeslæt, som er angivet på etiketten.

Skal anvendes inden for 6 timer efter optøning. Må ikke nedfryses igen efter optøning.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Quadramet leveres frosset i tør is.
Opbevares i dybfryser ved -10°C til -20°C i den originale emballage.

Opbevaringsprocedurerne bør være i overensstemmelse med lokale regulativer for radioaktive materialer.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

15 ml europæiske farmakopé, farveløs, type I, glas hætteglas lukket med teflonbelagt gummiprop (klorobutyl/naturligt gummi) og aluminiumskapsel.

Hvert hætteglas indeholder 1,5 ml (2 GBq ved kalibrering) til 3,1 ml (4 GBq ved kalibrering) opløsning til injektionsvæske.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Indgivelse af radioaktive lægemidler indebærer risici for andre personer fra ekstern stråling eller kontamination fra urinspild, opkastning m.m.. Forsigtighedsregler vedrørende beskyttelse mod stråling i henhold til nationale regulativer skal derfor følges.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

(Se afsnit 12, detaljerede instruktioner for fremstilling af radioaktive lægemidler)

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/057/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. februar 1998

Dato for seneste fornyelse: 12. december 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

02/2015

11. DOSIMETRI

De anslåede, absorberede bestrålingsdoser hos en gennemsnitlig voksen patient i forbindelse med en intravenøs injektion med Quadramet fremgår af Tabel 2. Dosimetrivurderingerne blev baseret på kliniske biodistributionsstudier, hvor der anvendtes metoder, udviklet til beregning af bestrålingsdoser af Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee of the Society of Nuclear Medicine.

Da Quadramet udskilles i urinen, blev størrelsen af bestrålingsdosen baseret på et urinudtømningsinterval på 4,8 timer. Ved vurderingerne af bestrålingsdoser for knogler og marv antages det, at radioaktiviteten aflejres på knoglefladerne i overensstemmelse med autoradiogrammer af knogleprøver, taget fra patienter, som fik Quadramet.

Stråledosen til specifikke organer, som muligvis ikke er målet for behandlingen, kan blive påvirket signifikant af patofysiologiske ændringer, fremkaldt af sygdomsprocessen. Dette bør tages i betragtning, når følgende information anvendes:

TABEL 2 : ABSORBEREDE STRÅLINGSDOSER

Organ	Absorberet dosis pr. injiceret aktivitet (mGy/MBq)
Binyrer	0,009
Hjerne	0,011
Bryst	0,003
Galdeblære	0,004
Øvre tyktarm	0,005
Nedre tyktarm	0,010
Tyndtarm	0,006
Myokardievæg	0,005
Nyrer	0,018
Lever	0,005
Lunger	0,008
Muskel	0,007
Ovarier	0,008
Bugspytkirtel	0,005
Rød knoglemarv	1,54
Knogleoverflader	6,76
Hud	0,004
Milt	0,004
Mave	0,004
Testikler	0,005
Thymus	0,004
Thyroid	0,007
Urinblærevæg	0,973
Uterus	0,011
Effektiv dosis (mSv/MBq)	0,307

For dette produkt er den effektive dosis, der er resultatet af en injiceret aktivitet på 2590 MBq, 796 mSv.

For en indgivet aktivitet på 2590 MBq er den typiske strålingsdosis til det organ, den rettes mod, knoglemetastaserne, 86,5 Gy og de typiske strålingsdoser til de kritiske organer: normale knogleoverflader 17,5 Gy, rød knoglemarv 4,0 Gy, urinblærevæg 2,5 Gy, nyrer 0,047 Gy og ovarier 0,021 Gy.

12. INSTRUKTIONER FOR FREMSTILLING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

Lad produktet tømme ved stuetemperatur før anvendelse.

Injektionsopløsningen skal undersøges visuelt inden brug. Den bør være klar uden partikler. Operatøren bør være forsigtig og beskytte øjnene, mens opløsningen undersøges for urenheder.

Aktiviteten bør måles med en dosiskalibrator, umiddelbart inden stoffet injiceres. Verificering af den korrekte dosis bør kontrolleres, ligesom patientens ID bør kontrolleres en sidste gang umiddelbart inden indgivelse af Quadramet.

Af sikkerhedsmæssige grunde med hensyn til beskyttelse mod stråling bør patienten behandles i faciliteter med passende hensyntagen til den terapeutiske anvendelse af radioaktive, ikke-forseglede kilder. Han/hun kan udskrives, når strålingsaktiviteten opfylder de grænser, som foreskrives af gældende regulativer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Yderligere information om Quadramet findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.