

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Quadramet 1,3 GBq/mL ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 1,3 GBq πεντανατρίουχου άλατος του σαμαρίου (¹⁵³Sm) λεξιδρονάμης κατά την ημερομηνία αναφοράς (που αντιστοιχεί σε 20 έως 80 µg/mL σαμαρίου ανά φιαλίδιο).

Η ειδική ραδιενέργεια του σαμαρίου είναι κατά προσέγγιση 16 – 65 MBq/µg σαμαρίου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2-4 GBq κατά την ημερομηνία αναφοράς.

Το σαμάριο-153 εκπέμπει μεσαίας ενέργειας βήτα σωματίδια παράλληλα με ένα απεικονίσιμο γάμμα φωτόνιο και έχει χρόνο ραδιενεργού ημίσειας ζωής 46,3 ώρες (1,93 ημέρες). Οι κυριότερες εκπομπές ακτινοβολίας του σαμαρίου-153 αναφέρονται στον Πίνακα 1.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΚΥΡΙΕΣ ΕΚΠΟΜΠΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΤΟΥ ΣΑΜΑΡΙΟΥ-153

<u>Ακτινοβολία</u>	<u>Ενέργεια (keV)*</u>	<u>Ποσοστό</u>
Βήτα	640	30%
Βήτα	710	50%
Βήτα	810	20%
Γάμμα	103	29%

* Αναφέρονται οι μέγιστες ενέργειες για τις εκπομπές βήτα, ενώ η μέση ενέργεια των σωματιδίων βήτα είναι 233 keV.

Έκδοχο με γνωστή δράση: νάτριο 8,1 mg/mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα με pH μεταξύ 7,0 και 8,5.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Quadramet ενδείκνυται για την ανακούφιση των οστικών πόνων σε ασθενείς με πολλαπλές, οδυνηρές, οστεοβλαστικές σκελετικές μεταστάσεις που προσλαμβάνουν διφωσφονικά σεσημασμένα με τεχνητίο (^{99m}Tc) στο σπινθηρογράφημα των οστών.

Η παρουσία οστεοβλαστικών μεταστάσεων που προσλαμβάνουν διφωσφονικά σεσημασμένα με τεχνητίο (^{99m}Tc) πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από τη θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Quadramet πρέπει να χορηγείται μόνον από γιατρούς έμπειρους στη χρήση ραδιοφαρμακευτικών σκευασμάτων και μετά από πλήρη ογκολογική αξιολόγηση του ασθενή από εξειδικευμένους γιατρούς.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη ενεργότητα του Quadramet είναι 37 MBq ανά kg σωματικού βάρους.

Νεφρική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσεκτική εξέταση της ενεργότητας που πρόκειται να χορηγηθεί, καθώς ενδέχεται οι ασθενείς αυτοί να εκτεθούν σε αυξημένη ακτινοβολία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Quadramet δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Τρόπος χορήγησης

Αποκλειστικά για εφάπαξ χρήση.

Το Quadramet πρέπει να χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια ένεση, μέσω προκαθορισμένης ενδοφλέβιας οδού σε χρονικό διάστημα ενός λεπτού. Το Quadramet δεν πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χρήση του.

Ασθενείς που ανταποκρίνονται στο Quadramet νιώθουν γενικά να αρχίζει η ανακούφιση από τον πόνο εντός 1 εβδομάδας μετά τη θεραπεία. Η ανακούφιση από τους πόνους μπορεί να διαρκέσει από 4 εβδομάδες έως 4 μήνες. Ασθενείς που αισθάνονται μείωση του πόνου μπορούν να ενθαρρυνθούν από τον γιατρό τους να ελαττώσουν τη χρήση οπιοειδών αναλγητικών.

Η επανάληψη της χορήγησης του Quadramet πρέπει να βασίζεται στην ατομική επιτυχή ανταπόκριση του ασθενή σε προηγούμενη θεραπεία και στα κλινικά συμπτώματα. Ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα 8 εβδομάδων θεωρείται εύλογο για να αποκατασταθεί επαρκώς η λειτουργία του μυελού των οστών.

Τα στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια της επανάληψης της δόσης είναι περιορισμένα και βασίζονται σε παρηγορητική χρήση του προϊόντος.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 12.

Για την προετοιμασία του ασθενή, βλ. παράγραφο 4.4.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαιθησία στη δραστική ουσία (αιθυλενοδιαμινοτετραμεθυλενοφωσφονικό οξύ - ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP)) ή παρεμφερείς φωσφονικές ενώσεις ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία ή θεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία ημισωματικού πεδίου εντός των προηγούμενων 6 εβδομάδων.
- Ταυτόχρονη χρήση με μυελοτοξική χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ενδεχόμενο αντιδράσεων υπερευαισθησίας ή αναφυλακτικών αντιδράσεων

Εάν εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αναφυλακτικές αντιδράσεις, η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά ενδοφλέβια αγωγή, εάν απαιτείται. Για να καταστεί δυνατή η άμεση επέμβαση σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, τα απαιτούμενα φαρμακευτικά προϊόντα και ο απαιτούμενος εξοπλισμός, όπως ενδοτραχειακός σωλήνας και αναπνευστήρας, πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα.

Εξατομικευμένη στάθμιση οφέλους/κινδύνου

Για κάθε ασθενή, η έκθεση σε ακτινοβολία πρέπει να αιτιολογείται βάσει του πιθανού οφέλους. Η χορηγούμενη ενεργότητα πρέπει σε κάθε περίπτωση να είναι η ελάχιστη δυνατή για την επίτευξη της απαιτούμενης θεραπευτικής επίδρασης.

Σε ασθενείς με στοιχεία μειωμένου αποθέματος μυελού των οστών από προηγούμενη θεραπεία ή άλλη ασθένεια, δεν συνιστάται η χρήση του Quadramet εκτός εάν το δυνητικό όφελος της θεραπείας υπερσχύει των κινδύνων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Απαιτείται η προσεκτική εξέταση της σχέσης οφέλους/κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς είναι πιθανή η αυξημένη έκθεσή τους σε ακτινοβολία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό βλέπε παράγραφο 4.2. Απαιτείται προσεκτική εξέταση της ένδειξης, δεδομένου ότι η αποτελεσματική δόση ανά MBq είναι υψηλότερη από ό,τι στους ενήλικες.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα διφωσφονικά αν παρουσιαστεί παρεμβολή στα σπινθηρογράφημα οστών με διφωσφονικά σεσημασμένα με τεχνητίο (^{99m}Tc).

Μυελοκαταστολή

Δεν συνιστάται η θεραπεία ασθενών με μειωμένη λειτουργία του μυελού των οστών. Θα πρέπει να λαμβάνονται γενικές εξετάσεις αίματος εντός 2 εβδομάδων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα όρια τιμών πριν από την έναρξη της θεραπείας:

- Αιμοσφαιρίνη $< 100 \text{ g/L}$
- Ολικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $< 5 \times 10^9/\text{L}$
- Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $< 2 \times 10^9/\text{L}$
- Αριθμός αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9/\text{L}$

Προετοιμασία ασθενή

Ο ασθενής θα πρέπει να ενθαρρύνεται να λαμβάνει από στόματος (ή με ενδοφλέβια χορήγηση) ποσότητα υγρών τουλάχιστον 500 mL πριν από την ένεση και θα πρέπει να ενθαρρύνεται να κενώνει την κύστη του όσο το δυνατόν πιο συχνά μετά την ένεση για να ελαχιστοποιεί την έκθεσή της στην ακτινοβολία.

Οι ασθενείς με προβλήματα ούρησης (απόφραξη ή ακράτεια) πρέπει να υποβάλλονται σε καθετηριασμό μετά τη χορήγηση για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ραδιενεργού μόλυνσης του ρουχισμού, των κλινοσκετασμάτων και του περιβάλλοντος του ασθενή. Η έξοδος του ασθενούς θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τους τοπικούς κανονισμούς.

Επειδή η αποβολή του Quadramet είναι ταχεία, οι προφυλάξεις σχετικά με την ραδιενέργεια που εκκρίνεται μέσω των ούρων πρέπει να είναι σύμφωνες με τους τοπικούς κανονισμούς.

Μετά τη διαδικασία

Η στενή επαφή με βρέφη και έγκυες γυναίκες θα πρέπει να περιορίζεται για 48 ώρες.

Λόγω της πιθανής καταστολής του μυελού των οστών μετά τη χορήγηση, πρέπει να γίνονται εξετάσεις αίματος σε εβδομαδιαία βάση επί 8 εβδομάδες τουλάχιστον, αρχίζοντας 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του Quadramet, ή μέχρι την αποκατάσταση επαρκούς λειτουργίας του μυελού των οστών.

Ειδικές προειδοποιήσεις

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Η παραφλέβια ένεση πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου τοπικής νέκρωσης των ιστών. Η ένεση πρέπει να γίνεται αυστηρά ενδοφλεβίως, προκειμένου να αποφευχθεί η τοπική εναπόθεση και ακτινοβολήση. Σε περίπτωση παραφλέβιας ένεσης, η ένεση πρέπει να διακοπεί αμέσως και το σημείο της ένεσης πρέπει να ζεσταθεί και να παραμείνει σε ανυψωμένη θέση. Εάν συμβεί νέκρωση λόγω ακτινοβολήσης, ενδέχεται να απαιτηθεί χειρουργική παρέμβαση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λόγω των πιθανών προσθετικών επιδράσεων στο μυελό των οστών, η θεραπεία δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με χημειοθεραπεία ή θεραπεία από πηγή εξωτερικής ακτινοβολίας. Το Quadramet μπορεί να χορηγηθεί μετά από οποιαδήποτε από τις δύο μορφές θεραπείας, εφόσον υπάρξει επαρκής αποκατάσταση του μυελού των οστών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Εάν πρόκειται να χορηγηθούν ραδιοφάρμακα σε γυναίκα που βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία, είναι σημαντικό να καθοριστεί το εάν είναι έγκυος ή όχι. Κάθε γυναίκα με που έχει καθυστέρηση μίας τουλάχιστον εμμήνου ρύσεως πρέπει να θεωρείται έγκυος έως ότου αποδειχθεί το αντίθετο. Εάν υπάρχει αμφιβολία σχετικά με ενδεχόμενη εγκυμοσύνη (εάν η γυναίκα έχει καθυστέρηση μίας εμμήνου ρύσεως, εάν η έμμηνος ρύση είναι πολύ ακανόνιστη κ.λπ.) πρέπει να προσφερθούν στην ασθενή εναλλακτικές τεχνικές στις οποίες δεν χρησιμοποιείται ιοντίζουσα ακτινοβολία (εάν υπάρχουν). Η πιθανότητα εγκυμοσύνης πρέπει να αποκλείεται αυστηρά.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη μετά τη χορήγηση και καθόλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.

Κύηση

Η χρήση του πεντανατριούχου άλατος του σμαμπίου (^{153}Sm) λεξιδρονάμης αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Πριν από τη χορήγηση ραδιοφαρμάκων σε μητέρα που θηλάζει, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναβολής της χορήγησης του ραδιονουκλιδίου έως ότου η μητέρα σταματήσει το θηλασμό.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με την απέκκριση του Quadramet στο ανθρώπινο γάλα. Εάν η χορήγηση θεωρηθεί απαραίτητη, ο θηλασμός θα πρέπει να υποκατασταθεί από βρεφικό γάλα σε σκόνη και το απεκκρινόμενο γάλα να απορρίπτεται.

Η στενή επαφή με βρέφη πρέπει να περιορίζεται για 48 ώρες.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Quadramet ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες σε άτομα που έλαβαν Quadramet, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η θρομβοπενία, η αναιμία και η λευκοπενία.

Οι σημαντικότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Quadramet είναι η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, η ανεπάρκεια του μυελού των οστών, η υπερευαισθησία, η αναφυλακτική αντίδραση, η ενδοκράνια αιμορραγία, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η συμπίεση του νωτιαίου μυελού.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τους τύπους ανεπιθύμητων ενεργειών αντιδράσεων και τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν ταξινομημένα ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος. Οι συχνότητες που παρατίθενται κατωτέρω ορίζονται με βάση την ακόλουθη σύμβαση: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες Ενέργειες από κλινικές δοκιμές και την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Θρομβοπενία ² Αναιμία ² Λευκοπενία ²
	Όχι συχνές	Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ² Ανεπάρκεια μυελού των οστών ²
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστής συχνότητας	Υπερευαισθησία ¹ Αναφυλακτική αντίδραση ¹
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Όχι συχνές	Ανορεξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Ενδοκράνια αιμορραγία Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ² Συμπίεση του νωτιαίου μυελού ²
	Συχνές	Ζάλη
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Ναυτία
	Όχι συχνές	Έμετος
	Μη γνωστής συχνότητας	Διάρροια ¹
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Υπεριδρωσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Οστικό άλγος ²
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Εξασθένιση

¹ Ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές

² Βλέπε παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι αναφορές θρομβοπενίας μετά τη διάθεση του προϊόντος στην αγορά περιλάμβαναν μεμονωμένες αναφορές ενδοκράνιας αιμορραγίας και περιπτώσεις με θανατηφόρα έκβαση.

Παρατηρήθηκε μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων και αναιμία σε ασθενείς που έλαβαν το Quadramet.

Σε κλινικές δοκιμές, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων έφθανε στο κατώτατο σημείο της τάξης περίπου του 40 % έως 50 % 3 έως 5 εβδομάδες μετά από μία δόση, και γενικά επέστρεφαν στα προ της θεραπείας επίπεδα 8 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Οι λίγοι ασθενείς που παρουσίασαν αιμοποιητική τοξικότητα βαθμίδας 3 ή 4 είχαν συνήθως ιστορικό πρόσφατης θεραπείας με εξωτερική ακτινοβολία ή χημειοθεραπείας ή νόσο ταχείας εξέλιξης με πιθανή προσβολή του μυελού των οστών.

Μικρός αριθμός ασθενών ανέφερε παροδική αύξηση του πόνου των οστών αμέσως μετά την ένεση (αντίδραση με εμφάνιση ερυθρήματος). Η αντίδραση αυτή είναι συνήθως ήπια και αυτοπεριοριζόμενη, εμφανιζόμενη εντός 72 ωρών από την ένεση. Ανάλογες αντιδράσεις ανταποκρίνονται συνήθως καλά στη λήψη αναλγητικών.

Ελάχιστοι ασθενείς παρουσίασαν συμπίεσεις νωτιαίου μυελού/ριζών, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και εγκεφαλικά επεισόδια. Η εμφάνιση των συμβάντων αυτών μπορεί να συνδεθεί με την εξέλιξη της νόσου του ασθενούς. Όταν υπάρχουν μεταστάσεις στη σπονδυλική στήλη σε αυχενικό-ραχιαίο επίπεδο, δεν μπορεί να εξαιρεθεί ένας αυξημένος κίνδυνος για συμπίεση του νωτιαίου μυελού.

Η δόση ακτινοβολίας που προκύπτει από τη θεραπευτική έκθεση ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερη επίπτωση καρκίνου και μεταλλάξεων. Σε όλες τις περιπτώσεις, είναι απαραίτητο να διασφαλίζεται ότι οι κίνδυνοι της ακτινοβολίας είναι λιγότεροι από την ίδια τη νόσο. Η αποτελεσματική δόση είναι 798 mSv όταν χορηγείται η μέγιστη συνιστώμενη ενεργότητα για έναν ασθενή βάρους 70 kg των 2.600 MBq.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς :

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση χορήγησης υπερβολικής δόσης ακτινοβολίας με Quadramet η απορροφούμενη από τον ασθενή δόση πρέπει να μειωθεί, κατά το δυνατόν, αυξάνοντας την αποβολή του ραδιονουκλιδίου από τον οργανισμό μέσω εξαναγκαστικής διούρησης και συχνής κένωσης της ουροδόχου κύστης. Θα ήταν χρήσιμο να εκτιμηθεί η αποτελεσματική δόση που χορηγήθηκε.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διάφορα ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα για την ανακούφιση του άλγους.

Κωδικός ATC: V10BX02

Μηχανισμός δράσης

Το Quadramet έχει χημική συγγένεια με το σκελετικό ιστό και συγκεντρώνεται σε περιοχές οστικής σύνθεσης σε στενή σχέση με τον υδροξυ-απατίτη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι το Quadramet αποβάλλεται ταχέως από το αίμα και εντοπίζεται σε αναπτυσσόμενες περιοχές της μεσοκυττάριας ουσίας των οστών, ειδικά στη στιβάδα του οστεοειδούς που υπόκειται σε προσθήκη μεταλλικών στοιχείων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν τεχνικές επίπεδης απεικόνισης, ο λόγος συσσώρευσης του Quadramet σε αλλοιωμένο προς φυσιολογικό οστό είναι περίπου 5 και ο λόγος συσσώρευσης σε αλλοιωμένο προς μαλακό ιστό είναι περίπου 6. Επομένως, οι περιοχές που παρουσιάζουν μεταστάσεις μπορούν να συσσωρεύσουν σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες Quadramet από ότι το περιβάλλον φυσιολογικό οστό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Στους ασθενείς, γίνεται ταχεία απομάκρυνση του Quadramet από το αίμα. Τριάντα λεπτά μετά την ένεση του σκευάσματος σε 22 ασθενείς, μόνον $9,6 \pm 2,8$ % της χορηγούμενης ενεργότητας παρέμενε στο πλάσμα. Στις 4 και στις 24 ώρες, η ραδιενέργεια του πλάσματος είχε μειωθεί μεταξύ $1,3 \pm 0,7$ % και $0,05 \pm 0,03$ %.

Πρόσληψη από τα όργανα

Η συνολική σκελετική πρόσληψη του Quadramet σε μελέτες 453 ασθενών με διάφορες πρωτογενείς εστίες κακοήθειας ήταν $65,5 \pm 15,5$ % της χορηγηθείσας ενεργότητας. Βρέθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στη σκελετική πρόσληψη και τον αριθμό των μεταστατικών σημείων. Αντίθετα, η σκελετική πρόσληψη ήταν αντιστρόφως ανάλογη προς τη ραδιενέργεια του πλάσματος στα 30 λεπτά.

Αποβολή

Η αποβολή μέσω των ούρων έγινε κυρίως κατά τις πρώτες 4 ώρες ($30,3 \pm 13,5$ %). Στις 12 ώρες, $35,3 \pm 13,6$ % της χορηγηθείσας ενεργότητας είχε αποβληθεί μέσω των ούρων. Μικρότερη αποβολή μέσω των ούρων έγινε σε ασθενείς με εκτεταμένες οστικές μεταστάσεις, άσχετα από την ποσότητα του ραδιοφαρμακευτικού σκευάσματος που χορηγήθηκε.

Βιομετασχηματισμός

Ανάλυση δειγμάτων ούρων έδειξε ότι η ραδιενέργεια ήταν παρούσα ως ακέραιο σύμπλοκο.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει χαρακτηριστεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προϊόντα της ραδιόλυσης του Sm-EDTMP έδειξαν νεφρική τοξικότητα σε αρουραίους και σκύλους, με επίπεδο χωρίς καμία επίπτωση της τάξης των $2,5 \text{ mg/kg}$.

Χορήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης σαμαρίου (^{153}Sm)-EDTMP σε σκύλους υποδήλωνε ελαφρώς μεγαλύτερο χρόνο για αποκατάσταση της καταστολής του μυελού των οστών και των περιφερικών αιματολογικών παραμέτρων σε σύγκριση με την αποκατάσταση μετά από τη χορήγηση μίας μόνο δόσης.

Το ραδιενεργό Sm-EDTMP δεν έχει ελεγχθεί για μεταλλαξογόνο/καρκινογόνο δράση αλλά, λόγω της δόσης ακτινοβολίας, που προκύπτει από τη θεραπευτική έκθεση, θα πρέπει να θεωρηθεί ότι παρουσιάζει κίνδυνο γονοτοξικότητας/καρκινογένεσης.

Μη ραδιενεργό Sm-EDTMP δεν έδειξε πιθανότητα μετάλλαξης σε μια σειρά δοκιμών *in vivo* και *in vitro*. Τα ίδια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν για Sm-EDTMP εμπλουτισμένο με ραδιολυτικά στοιχεία αποσύνθεσης.

Σε μια μελέτη ενδεχόμενης καρκινογένεσης του EDTMP, προέκυψαν οστεοσαρκώματα σε αρουραίους μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων. Λόγο έλλειψης γονοτοξικών ιδιοτήτων, τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να αποδοθούν στις χηλικές ιδιότητες του EDTMP που οδηγούν σε διαταραχές του οστικού μεταβολισμού.

Δεν έχουν εκτελεστεί μελέτες για την εκτίμηση της επίδρασης του Quadramet στη γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Συνολικό EDTMP (ως EDTMP.H₂O)
Άλας νατρίου ασβεστίου-EDTMP (ως Ca)
Συνολικό νάτριο (ως Na)
Ύδωρ για Ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

1 ημέρα από την ημερομηνία αναφοράς για την ενεργότητα που αναγράφεται στην ετικέτα.

Χρήση εντός 6 ωρών από την απόψυξη. Μετά την απόψυξη, μην καταψύχετε ξανά.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το Quadramet παραδίδεται κατεψυγμένο σε ξηρό πάγο.
Φυλάσσετε στην κατάψυξη σε θερμοκρασία από -10° C έως -20° C στην αρχική συσκευασία.
Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

Η φύλαξη των ραδιοφαρμάκων πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τον εθνικό κανονισμό περί ραδιενεργών υλικών.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο των 15 mL, άχρωμο, από γυαλί, τύπου I της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, που κλείνει με πώμα από χλωροβουτύλιο/ελαστικό και επικάλυψη από teflon και κάψουλα αλουμινίου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει από 1,5 mL (2 GBq στο χρόνο αναφοράς) έως 3,1 mL (4 GBq στο χρόνο αναφοράς) ενέσιμου διαλύματος.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενική προειδοποίηση

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να παραλαμβάνονται, να χρησιμοποιούνται και να χορηγούνται μόνο από εξουσιοδοτημένα άτομα σε προορισμένο για το σκοπό αυτό κλινικό περιβάλλον. Η παραλαβή, φύλαξη, χρήση, μεταφορά και απόρριψή τους υπόκεινται στους κανονισμούς ή/και τις κατάλληλες αδειοδοτήσεις του αρμόδιου επίσημου φορέα.

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να προετοιμάζονται με τρόπο που να ικανοποιεί τις απαιτήσεις τόσο της προστασίας από την ακτινοβολία όσο και της φαρμακευτικής ποιότητας. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες ασφαλιστικές προφυλάξεις.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 12.

Το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, εάν η ακεραιότητα του φιαλιδίου έχει διακυβευθεί σε οποιαδήποτε στιγμή.

Οι διαδικασίες χορήγησης πρέπει να πραγματοποιούνται με τρόπο που να ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο μόλυνσης του φαρμακευτικού προϊόντος και ακτινοβόλησης των χειριστών. Είναι υποχρεωτική η επαρκής θωράκιση.

Η χορήγηση ραδιοφαρμακευτικών σκευασμάτων δημιουργεί κινδύνους σε άλλα άτομα από εξωτερική ακτινοβολία ή μόλυνση από ούρα, έμετο κ.λπ.

Το παρασκεύασμα είναι πιθανό να οδηγήσει σε σχετικά υψηλή δόση ακτινοβολίας στους περισσότερους ασθενείς. Η χορήγηση του Quadramet μπορεί να προκαλέσει σημαντικό περιβαλλοντικό κίνδυνο. Αυτό μπορεί να αφορά την άμεση οικογένεια των ατόμων που υποβάλλονται σε θεραπεία ή το ευρύ κοινό, ανάλογα με το επίπεδο της χορηγούμενης ενεργότητας.

Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς όσον αφορά τη ραδιενέργεια που αποβάλλεται από τους ασθενείς ώστε να αποφεύγονται τυχόν μολύνσεις.

Το Quadramet μπορεί να περιέχει 154-Eu με χρόνο ημίσειας ζωής 8,5 έτη, το οποίο θα παραμείνει στο σκελετό μετά τη θεραπεία με Quadramet. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την απόρριψη των ραδιενεργών αποβλήτων και όταν ενεργοποιούνται συστήματα συναγερμού ακτινοβολίας.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/057/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Φεβρουαρίου 1998
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Δεκεμβρίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11/2025

11. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Οι υπολογιζόμενες απορροφούμενες δόσεις ακτινοβολίας σε ένα μέσο ενήλικα ασθενή από ενδοφλέβια ένεση του Quadramet εμφανίζονται στον Πίνακα 3. Οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί βασίσθηκαν σε κλινικές μελέτες βιοκατανομής με χρήση μεθόδων που αναπτύχθηκαν για τους υπολογισμούς της δόσης ακτινοβολίας από την Επιτροπή MIRD (Medical Internal Radiation Dose) της Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής.

Επειδή το Quadramet αποβάλλεται μέσω των ούρων, η έκθεση στην ακτινοβολία βασίσθηκε σε ένα διάστημα 4,8 ωρών για την κένωση της κύστης. Οι υπολογισμοί της δόσης ακτινοβολίας για τα οστά και το μυελό θεωρούν ότι η ραδιενέργεια αποθηκεύεται στις επιφάνειες των οστών, σύμφωνα με αυτοραδιογραφήματα οστικών δειγμάτων, που έγιναν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Quadramet.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ΑΠΟΡΡΟΦΟΥΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

Όργανο	Απορροφούμενη δόση ανά ενεθείσα ενεργότητα (mGy/MBq)
Επινεφρίδια	0,009
Εγκέφαλος	0,011
Θώρακας	0,003
Χοληδόχος κύστη	0,004
Τοίχωμα ανιόντος κόλου	0,005
Τοίχωμα κατιόντος κόλου	0,010
Λεπτό έντερο	0,006
Τοίχωμα του μυοκαρδίου	0,005
Νεφροί	0,018
Ήπαρ	0,005
Πνεύμονες	0,008
Μύες	0,007
Ωοθήκες	0,008
Πάγκρεας	0,005
Ερυθρός μυελός	1,54
Επιφάνειες οστών	6,76
Δέρμα	0,004
Σπλήνας	0,004
Στομάχι	0,004
Όρχεις	0,005
Θύμος αδένας	0,004
Θυρεοειδής	0,007
Τοίχωμα ουροδόχου κύστης	0,973
Μήτρα	0,011
Αποτελεσματική δόση (mSv/MBq)	0,307

Η αποτελεσματική δόση που προκύπτει από τη χορήγηση ενεργότητας 2.600 MBq για έναν ενήλικα σωματικού βάρους 70 kg είναι 798 mSv.

Η δόση ακτινοβολίας σε συγκεκριμένα όργανα, τα οποία ενδέχεται να μην είναι το όργανο-στόχος της θεραπείας, μπορεί να επηρεασθεί σημαντικά από παθοφυσιολογικές αλλαγές που προκαλούνται από την εξέλιξη της νόσου. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την χρήση των ακόλουθων πληροφοριών.

Για χορηγούμενη ενεργότητα των 2.600 MBq για έναν ενήλικα με βάρος 70 kg, η τυπική δόση ακτινοβολίας όταν το όργανο στόχος είναι σκελετικές μεταστάσεις είναι 86,8 Gy και οι τυπικές δόσεις ακτινοβολίας στα κρίσιμα όργανα είναι οι εξής: φυσιολογικές οστικές επιφάνειες 17,6 Gy, ερυθρός μυελός 4,0 Gy, τοίχωμα ουροδόχου κύστης 2,5 Gy, νεφροί 0,047 Gy και ωοθήκες 0,021 Gy.

12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Επιτρέψτε στο προϊόν να αποψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

Το διάλυμα προς ένεση πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να είναι διαυγές χωρίς σωματίδια. Ο χειριστής θα πρέπει να προσέχει στην προφύλαξη των ματιών κατά την επιθεώρηση του διαλύματος για διαύγεια.

Η ενεργότητα πρέπει να μετριέται μέσω ενός βαθμονομητή δόσης αμέσως προ της χορήγησης. Η επαλήθευση της δόσης προς χορήγηση και της ταυτοποίησης του ασθενή είναι απαραίτητες πριν από τη χορήγηση του Quadramet.

Οι λήψεις πρέπει να πραγματοποιούνται υπό άσηπτες συνθήκες. Το φιαλίδιο δεν πρέπει ποτέ να ανοίγεται. Μετά την απολύμανση του πώματος εισχώρησης, το διάλυμα θα πρέπει να λαμβάνεται μέσω του πώματος εισχώρησης με χρήση σύριγγας εφάπαξ δόσης με ενσωματωμένη κατάλληλη προστατευτική θωράκιση και αποστειρωμένη βελόνα μίας χρήσεως ή με χρήση εγκεκριμένου αυτοματοποιημένου συστήματος εφαρμογής.

Το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, εάν η ακεραιότητα του φιαλιδίου έχει διακυβευθεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.