

**PRODUKTRESUMÉ****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Quadramet 1,3 GBq/ml injektionsvätska, lösning.

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje ml lösning innehåller 1,3 GBq Samarium ( $^{153}\text{Sm}$ ) lexidronam pentanatrium vid referensdatum (motsvarar 20–80 µg/ml samarium per injektionsflaska)

Den specifika aktiviteten hos samarium är cirka 16–65 MBq/µg samarium.

Varje injektionsflaska innehåller 2-4 GBq vid referensdatum.

Samarium-153 avger både betapartiklar med medelhög energi och en bildåtergivande gammafoton, och har en halveringstid på 46,3 timmar (1,93 dagar). Den primära strålningen från samarium-153 framgår av tabell 1.

**TABELL 1: DATA FÖR PRIMÄR STRÅLNING FRÅN SAMARIUM-153**

| <u>Strålning</u> | <u>Energi (keV)*</u> | <u>Mängd</u> |
|------------------|----------------------|--------------|
| Beta             | 640                  | 30 %         |
| Beta             | 710                  | 50 %         |
| Beta             | 810                  | 20 %         |
| Gamma            | 103                  | 29 %         |

\* För betastrålning anges maximal energi, medelvärdet för betapartiklarnas energi är 233 keV.

Hjälpämne med känd effekt: natrium 8,1 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Injektionsvätska, lösning.

Genomskinlig, färglös eller lätt bärnstensfärgad lösning med ett pH-värde mellan 7,0 och 8,5.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Quadramet är indicerat för smärtlindring vid skelettsmärta hos patienter med multipla smärtsamma osteoblastiska skelettmetastaser som tar upp teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )-märkta bisfosfonater vid skelettscintigrafi.

Förekomsten av osteoblastiska metastaser som tar upp teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )-märkta bisfosfonater måste bekräftas innan behandlingen påbörjas.

### 4.2 Dosering och administreringssätt

Quadramet får endast administreras av läkare med erfarenhet av användning av radioaktiva läkemedel och efter fullständig onkologisk bedömning av patienten av läkare med adekvat utbildning.

#### Dosering

Rekommenderad dos av Quadramet är 37 MBq per kg kroppsvikt.

#### *Pediatrisk population*

Quadramet rekommenderas inte till barn under 18 års ålder beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

#### Administreringssätt

Quadramet ska administreras långsamt intravenöst genom en etablerad venös infart under en minuts tid. Quadramet får ej spädas före användning.

Patienter som svarar på behandling med Quadramet märker vanligtvis smärtlindring inom 1 vecka efter behandlingen. Smärtlindringen kan vara från 4 veckor upp till 4 månader. Patienter som upplever en smärtreduktion kan uppmuntras att minska sin användning av opioidanalgetika.

Upprepad administration av Quadramet bör baseras på den enskilda patientens svar på tidigare behandling och på kliniska symptom. Man bör lämna ett intervall på minst 8 veckor, vilket dock ska anpassas så att benmärgen hinner återfå normal funktion.

Säkerhetsdata avseende upprepad dosering är begränsade och baserade på användning av produkten inom "compassionate use"-program.

För instruktioner om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 12.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen (etylendiamintetrametylenfosfonsyra (EDTMP) eller liknande fosfonatföreningar) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- till gravida (se avsnitt 4.6)
- till patienter som erhållit kemoterapi eller behandling med halvkroppsbestrålning under de närmast föregående 6 veckorna.

Quadramet används endast som ett palliativt läkemedel och bör ej användas samtidigt med myelotoxisk kemoterapi eftersom detta kan förstärka den myelotoxiska effekten.

Det får ej användas samtidigt med andra bisfosfonater om interferens påvisas på skelettscintigrafi med teknetium (<sup>99m</sup>Tc)-märkt bisfosfonat.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

I frånvaro av kliniska data ska den injicerade aktiviteten anpassas efter njurfunktionen.

Användning av Quadramet på patienter med tecken på nedsatt benmärgsreserv eller sjukdomsrelaterad nedsättning rekommenderas ej, om inte de potentiella fördelarna av behandlingen uppväger riskerna.

På grund av potentiell benmärgshämning efter administrering bör blodvärdena kontrolleras varje vecka i minst 8 veckor, med början 2 veckor efter administrering av Quadramet, eller tills adekvat benmärgsfunktion har återställts.

Patienten bör uppmuntras att dricka (eller genom intravenös administrering erhålla) minst 500 ml vätska före injektion och bör vidare uppmuntras att tömma blåsan så ofta som möjligt efter injektion så att den utsätts för så litet strålning som möjligt.

Eftersom clearance för Quadramet är snabb, behöver försiktighetsåtgärder relaterade till radioaktiviteten i urinen ej vidtas när det gått 6-12 timmar efter administreringen.

Speciella försiktighetsåtgärder, såsom kateterisering av urinblåsan, bör vidtas under sex timmar efter administrering hos patienter med inkontinens för att minska risken för radioaktiv kontaminering av kläder, sänglinne och patientens omgivning. För övriga patienter bör urinsamling göras under minst sex (6) timmar.

Blåskateter bör sättas på patienter med urinvägsobstruktion.

Radioaktiva läkemedel får endast tas emot, användas och administreras av därtill behörig personal i för ändamålet avsedd klinisk miljö. Mottagande, förvaring, användning, transport och kassering omfattas av bestämmelser och/eller licenser utfärdade av lokal behörig myndighet.

Radioaktiva läkemedel skall beredas av användaren på ett sätt som uppfyller både strålskyddskrav och farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsmått skall vidtas i enlighet med kraven på Good Manufacturing Practice för läkemedel.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

På grund av de potentiella additiva effekterna på benmärgen bör behandling ej ges samtidigt med kemoterapi eller extern strålbehandling. Quadramet kan ges efter båda dessa behandlingar när tillräcklig tid förflutit för att benmärgen ska återfå adekvat funktion.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Quadramet är kontraindicerat (se 4.3) under graviditet. Eventuell graviditet måste med säkerhet uteslutas. Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling och hela uppföljningsperioden.

#### Amning

Inga kliniska data finns beträffande utsöndring av Quadramet i modersmjölk. Om administrering av Quadramet bedöms nödvändig måste därför modersmjölksersättning ges i stället för bröstmjölk och urmjölkad mjölk kasseras.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts.

#### **4.8 Biverkningar**

En minskning av antalet vita blodkroppar och antalet trombocyter samt anemi observerades hos patienter som erhöll Quadramet.

I kliniska prövningar sjönk antalet vita blodkroppar och trombocyter till ett lägsta värde av cirka 40 % till 50 % av normalvärdet 3-5 veckor efter en dos och återgick vanligtvis till initialnivå inom 8 veckor efter behandlingstidens slut.

Det fåtal patienter som drabbades av hematopoetisk toxicitet grad 3 eller 4 hade antingen nyligen genomgått extern strålbehandling eller kemoterapi, eller hade en snabbt progredierande sjukdom, sannolikt involverande benmärgen.

Bland rapporterna om trombocytopeni efter lansering har det funnits enstaka rapporter om intrakraniell blödning, och fall där utgången varit dödlig.

Ett litet antal patienter rapporterade en övergående ökning av skelettsmärta kort tid efter injektion (flare-reaktion). Denna är vanligtvis lindrig och självreglerande och förekommer inom 72 timmar efter injektion. Sådana reaktioner svarar vanligtvis på analgetika.

Biverkningar såsom illamående, kräkningar, diarré och svettningar har rapporterats.

Överkänslighetsreaktioner, inklusive sällsynta fall av anafylaktisk reaktion, har rapporterats efter administrering av Quadramet.

Några patienter upplevde ryggmärgs/rotkompressioner, disseminerad intravaskulär koagulation och cerebrovaskulära händelser. Förekomsten av dessa biverkningar kan vara förknippade med patientens sjukdomsutveckling. När spinalmetastaser föreligger på cervikotorakal nivå, kan en ökad risk för ryggmärgskompression ej uteslutas.

Stråldosen vid terapeutisk användning kan resultera i högre incidens av cancer och mutationer. Det är alltid nödvändigt att säkerställa att strålningsriskerna är mindre än riskerna av själva sjukdomen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

Läkemedlet får endast administreras av därtill behörig personal i för ändamålet avsedd klinisk miljö. Risken för farmakologisk överdosering är därför minimal.

De förväntade riskerna sammanhänger med oavsiktlig administrering av en alltför stor mängd radioaktivitet. Stråldosen till kroppen kan begränsas genom att man stimulerar diures och frekventa urintömningar.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diverse radioaktiva läkemedel för smärtlindring  
ATC-kod: V10BX02

#### Verkningsmekanism

Quadramet har affinitet för skelettvävnad och koncentreras i intim förening med hydroxiapatit till områden med benomsättning.

#### Farmakodynamisk effekt

Studier på råttor har visat att Quadramet snabbt försvinner från blodet och lokaliseras till områden där benmatrix tillväxer, speciellt det osteoidskikt som undergår mineralisering.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska prövningar med planar scintigrafi ackumuleras Quadramet i ett förhållande av cirka 5 mellan lesion och normal benvävnad och ett förhållande av cirka 6 mellan lesion och mjukdelar. Områden med metastaser kan således ackumulera betydligt större mängder Quadramet än omgivande normalt skelett.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Totalt upptag av Quadramet i skelettet i studier på 453 patienter med olika primära maligniteter var  $65,5 \pm 15,5$  % av den administrerade aktiviteten. Man fann en positiv korrelation mellan upptaget i skelettet och antalet metastaser, medan däremot upptaget i skelettet var omvänt proportionellt mot radioaktiviteten i plasma efter 30 minuter.

#### Eliminering

Hos patienter försvinner Quadramet snabbt från blodet. Trettio minuter efter injektion av medlet på 22 patienter kvarstod endast  $9,6 \pm 2,8$  % av den administrerade aktiviteten i plasma. Mellan 4 och 24 timmar hade radioaktiviteten i plasma minskat från  $1,3 \pm 0,7$  % till  $0,05 \pm 0,03$  %.

Utsöndring i urin inträffade mestadels under de första 4 timmarna ( $30,3 \pm 13,5$  %). Efter 12 timmar hade  $35,3 \pm 13,6$  % av den administrerade aktiviteten utsöndrats i urinen. Lägre utsöndring i urinen inträffade hos patienter med utbredda skelettmetastaser oavsett administrerad mängd radioaktivt läkemedel.

#### Metabolism

Analys av urinprov visade att radioaktiviteten var bunden till det intakta komplexet.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Radiolysprodukterna av Sm-EDTMP visade en njurtoxicitet hos råttor och hundar med en ingen-effekt-nivå på 2,5 mg/kg.

Upprepad dosadministrering av samarium ( $^{153}\text{Sm}$ )-EDTMP till hundar visade att det krävdes något längre tid innan nedsatt benmärgsfunktion och perifera hematologiska parametrar återhämtade sig jämfört med vad som var fallet efter administrering av en enstaka dos.

Radioaktivt Sm-EDTMP har ej testats med avseende på mutagenicitet/karcinogenicitet, men på grund av den radioaktiva exponeringen vid terapeutiska doser föreligger en möjlig genotoxisk/karcinogen risk.

Icke-radioaktivt Sm-EDTMP visade ingen mutagen potential i en serie tester *in vivo* och *in vitro*. Samma resultat observerades för Sm-EDTMP innehållande radiolyserade nedbrytningsprodukter.

I en karcinogenicitetsstudie av EDTMP förekom det osteosarkom hos råttor vid höga doser. I frånvaro av genotoxiska egenskaper kan dessa effekter tillskrivas de kelatbildande egenskaperna hos EDTMP, vilka leder till störningar i benmetabolismen.

Inga studier har utförts för bedömning av effekten av Quadramet på reproduktionen.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Totalt EDTMP (som EDTMP.H<sub>2</sub>O)  
Kalcium-EDTMP natriumsalt (som Ca)  
Totalt natrium (som Na)  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

1 dygn efter den referenstidpunkt för aktiviteten som finns angiven i produktmärkningen.

Ska användas inom 6 timmar efter upptining. Får ej omfrysas efter upptining.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Quadramet levereras fryst i torris.  
Förvaras i frys vid -10°C till -20°C i originalförpackningen.

Förvaras i enlighet med nationella bestämmelser för radioaktivt material.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

15 ml injektionsflaska (European Pharmacopoeia, färglös av typ I-glas) försluten med teflonbelagd propp av klorbutyl/naturgummi och aluminiumförsegling av flip-off-typ.

Varje injektionsflaska innehåller 1,5 ml (2 GBq vid kalibrering) till 3,1 ml (4 GBq vid kalibrering) injektionsvätska, lösning.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Administrering av radioaktiva läkemedel skapar risker för andra människor i form av extern strålning eller radioaktiv förorening från urinspill, kräkningar etc. Förebyggande strålskyddsåtgärder i överensstämmelse med nationella bestämmelser måste därför vidtas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

(Se avsnitt 12 för utförliga anvisningar för beredning av läkemedlet.)

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/057/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 05 februari 1998  
Datum för den senaste förnyelsen: 12 december 2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

02/2015

## **11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS**

Den uppskattade absorberade strålningsdosen för en genomsnittlig vuxen patient vid intravenös injektion av Quadramet visas i tabell 2. Dosimetriuppskattningarna baserades på kliniska biodistributionsstudier där man använde metoder för beräkning av stråldoser som utvecklats av Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee inom Society of Nuclear Medicine.

Eftersom Quadramet utsöndras i urinen, baserades strålningsexponeringen på ett urintömningsintervall av 4,8 timmar. Uppskattningarna av stråldosen för ben och märg förutsätter att radioaktiviteten avsätts på benytan i enlighet med autoradiogram av benprover tagna från patienter som fått Quadramet.

Stråldos till specifika organ som eventuellt ej är målorgan för behandlingen kan påverkas signifikant av patofysiologiska förändringar inducerade av sjukdomsförloppet. Detta bör beaktas då följande information används:

**TABELL 2 : ABSORBERADE STRÅLDOSER**

| <b>Organ</b>                  | <b>Absorberad dos per injicerad aktivitet (mGy/MBq)</b> |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Binjure                       | 0,009                                                   |
| Bröstkorg                     | 0,003                                                   |
| Colon ascendens               | 0,005                                                   |
| Colon descendens              | 0,010                                                   |
| Gallblåsa                     | 0,004                                                   |
| Hjärna                        | 0,011                                                   |
| Hjärtmuskelvägg               | 0,005                                                   |
| Hud                           | 0,004                                                   |
| Lever                         | 0,005                                                   |
| Lungor                        | 0,008                                                   |
| Magsäck                       | 0,004                                                   |
| Mjälte                        | 0,004                                                   |
| Muskel                        | 0,007                                                   |
| Njurar                        | 0,018                                                   |
| Ovarier                       | 0,008                                                   |
| Pankreas                      | 0,005                                                   |
| Röd benmärg                   | 1,54                                                    |
| Skelettyta                    | 6,76                                                    |
| Testis                        | 0,005                                                   |
| Thymus                        | 0,004                                                   |
| Tunntarm                      | 0,006                                                   |
| Tyreoidea                     | 0,007                                                   |
| Urinblåsvägg                  | 0,973                                                   |
| Uterus                        | 0,011                                                   |
| <b>Effektiv dos (mSv/MBq)</b> | <b>0,307</b>                                            |

För detta läkemedel är den effektiva dosen 796 mSv efter en injicerad aktivitet av 2 590 MBq.

För en administrerad aktivitet av 2 590 MBq är den typiska stråldosen till målorganet, skelettmetastaser, 86,5 Gy och de typiska stråldoserna till kritiska organ: normal skelettyta 17,5 Gy, röd benmärg 4,0 Gy, urinblåsvägg 2,5 Gy, njurar 0,047 Gy och ovarier 0,021 Gy.

## 12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Låt produkten tina i rumstemperatur före administrering.

Injektionslösningen skall granskas före användning. Den ska vara genomskinlig och utan partiklar. Man måste vara noga med att skydda ögonen när man granskar vätskan med avseende på genomskinlighet.

Aktiviteten bör mätas med doskalibrator omedelbart före administrering. Verifiering av administrerad dos och identifiering av patienten krävs före administrering av Quadramet.

Av strålningssäkerhetsskäl bör patienten behandlas i lämpliga lokaler för terapeutisk användning av ickeförseglade radioaktiva källor. Patienten kan lämna lokalen då exponeringsvärdet överensstämmer med det i gällande bestämmelser angivna gränsvärdet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>