SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Quadramet 1,3 GBq/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausn inniheldur 1,3 GBq af samaríum(^{153}Sm) lexídrónampentanatríum á viðmiðunardegi
(sem samsvarar 20 - 80 µg/ml af samaríum í hverju hettuglasi)

Sérhæfð virkni samaríum er um það bil 16 – 65 MBq/µg af samaríum.
Hvert hettuglas inniheldur 2-4 GBq á viðmiðunardegi.

Samaríum-153 gefur bæði frá sér betaagnir með meðalorku og myndhermanlega gammaljóseind og tímabil þess er 46,3 klukkustundir (1,93 dagar). Aðalútgeislunarþættir samaríum-153 eru sýndir ítöflu 1.

TAFLA 1 : HELSTU UPPLÝSINGAR UM ÚTGEISLUN SAMARÍUM-153

Geislun	Orka (keV)*	Hlutmergð
Beta	640	30%
Beta	710	50%
Beta	810	20%
Gamma	103	29%

* Betaútgeislunargildin gefa til kynna hámarksorku, meðalorka betaagna er 233 keV.

Hjálparefni með þekkta verkun: natríum 8,1 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus til ljósgulbrún, lausn með pH-gildi á bilinu 7,0 til 8,5.

4. KLÍNISKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Quadramet er ætlað til að lina beinverki hjá sjúklingum með sársaukafull beinkímfrumumeinvörp á fleiri en einum stað í beinagrind sem taka upp teknetíum (^{99m}Tc)-merkt bisfosfónöt við myndgreiningu beina.

Staðfesta skal að fyrir hendi séu beinkímfrumumeinvörp sem taka upp teknetíum (^{99m}Tc)-merkt bisfosfónöt áður en meðferð hefst.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Quadramet skal eingöngu gefið af læknum sem reynslu hafa af notkun geislavirkra lyfja og aðeins eftir að læknir með viðeigandi sérfræðiþekkingu hefur framkvæmt ýtarlegt æxlafræðilegt mat á sjúklingnum.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Quadramet er 37 MBq á hvert kíló af líkamsþyngd.

Börn
Ekki er mælt með notkun Quadramet fyrir börn yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun.

Lyfjagjöf

Quadramet skal gefa með hægri inndælingu í bláæð um fasta bláæðarleiðslu á einni mínútu. Ekki skal þynna Quadramet fyrir notkun.

Hjá sjúklingum sem Quadramet verkar á fer sársaukinn yfirleitt að minnka innan viku frá meðferð. Dregið getur úr sársaukanum í 4 vikur og allt að 4 mánuðum. Hvetja má sjúklinga sem finna fyrir minni sársauka til að draga úr notkun á verkjalyfjum í flokki ópíóíða.

Endurtekna gjöf Quadramet skal byggja á svörun hvers sjúklings við fyrri meðferð og á klínískum einkennum. Hlé milli gjafa skal vera 8 vikur í það minnsta, háð endurheimt á viðunandi beinmergsstarfsemi.

Upplýsingar um öryggi endurtekinna skammta eru takmarkaðar og byggja á notkun lyfsins í líknarskyni.

Sjá leiðbeiningar í kafla 12 um undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- ofnæmi fyrir virka efninu (etýlendíamín-tetra-metýlenfosfónínsýru (EDTMP) eða svipuðum fosfónötum) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.6).
- hjá sjúklingum sem gengist hafa undir krabbameinslyfjameðferð eða meðferð með ytri geislun á helming líkamans á undangengnum 6 vikum.

Quadramet er eingöngu notað sem líknandi efni og ber ekki að nota það samhliða mergeitrandi krabbameinslyfjameðferð, þar sem slíkt gæti aukið á mergeitrun.

Ekki skal nota lyfið samhliða öðrum bisfosfónötum komi fram truflun við myndgreiningu beina með teknetíum (^{99m}Tc)-merktum bisfosfónötum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem ekki liggja fyrir klínískar upplýsingar, skal miða þá virkni sem dælt er inn við nýrnastarfsemi.

Ekki er mælt með notkun Quadramet hjá sjúklingum með merki um skertan varaforða beinmergs eftir fyrri meðferð eða vegna sjúkdóms, nema hugsanlegur ávinningur af meðferðinni sé áhættunni yfirsterkari.

Vegna hugsanlegrar beinmergsbælingar eftir gjöf skal framkvæma blóðkornatalningu vikulega frá því 2 vikum eftir gjöf Quadramet og í a.m.k. 8 vikur eða þar til viðunandi beinmergsstarfsemi hefur náðst.

Hvetja skal sjúkling til þess að neyta (eða fá með gjöf í bláæð) a.m.k. 500 ml af vökva áður en inndæling hefst og hvetja skal hann til að tæma blöðruna eins oft og unnt er eftir inndælingu til þess að halda útsetningu blöðrunnar fyrir geislun í lágmarki.

Vegna þess hve blóðhreinsun Quadramet er hröð, eru varúðarráðstafanir vegna útskiljunar geislavirkni í þvag ekki nauðsynlegar að liðnum 6-12 klst. eftir gjöf.

Gera skal sérstakar varúðarráðstafanir á borð við holleggsþræðingu blöðru í 6 klst. eftir að sjúklingum með þvaglos er gefið lyfið til þess að halda í lágmarki hættu á geislamengun fatnaðar, rúmfata og umhverfis sjúklingsins. Hjá öðrum sjúklingum skal safna þvagi í a.m.k. sex (6) klukkustundir.

Hjá sjúklingum með þvagfærateppu skal framkvæma hollegsþræðingu blöðru.

Eingöngu einstaklingar með tilskilin leyfi og við tilgreindar klínískar aðstæður mega taka á móti, nota og gefa geislavirk lyf. Móttaka þeirra, geymsla, notkun, flutningur og förgun eru háð reglugerðum og viðeigandi leyfum frá lögbærum opinberum stofnunum á hverjum stað.
Notandi skal útbúa geislavirk lyf þannig að fullnægt sé bæði öryggiskröfum varðandi geislun og gæðakröfum um lyf. Viðeigandi varúðarráðstöfunum varðandi smitgát skal fylgt í samræmi við kröfur um góða framleiðsluhætti fyrir lyf.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna þess að áhrif á beinmerg kunna að aukast skal ekki veita meðferðina samhliða krabbameinslyfjameðferð eða meðferð með ytri geislun. Quadramet má gefa á eftir hvorri þessara meðferða um sig eftir að tími hefur gefist til viðunandi mergendurheimtar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

<u>Meðganga</u>
Quadramet má ekki nota á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ganga verður vandlega úr skugga um að þungun sé ekki til staðar. Konur á barneignaraldri verða að nota öruggar getnaðarvarnir meðan meðferð stendur yfir og allt eftirfylgnitímabilið.

<u>Brjóstagjöf</u>
Engin klínísk gögn liggja fyrir um útskilnað Quadramet í brjóstamjólk.
Ef nauðsynlegt er talið að gefa Quadramet skal því nota þurrmjólk í stað brjóstamjólkur og mjólk sem safnast í brjóstin skal hent.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Fækkun hvítra blóðkorna og blóðflaga og blóðskortur kom fram hjá sjúklingum sem fengu Quadramet.
Í klínískum prófunum náði fjöldi hvítra blóðkorna og blóðflaga lágmarki sem nam u.þ.b. 40 % til 50 % af grunngildum 3 til 5 vikum eftir að skammtur var gefinn, en hafði venjulega náð þeim gildum sem voru fyrir meðferð að 8 vikum liðnum eftir meðferð.

Þeir fáu sjúklingar sem urðu varir við 3. eða 4. stigs eiturvirkni á blóðmyndun höfðu yfirleitt annað hvort sögu um nýlega meðferð með ytri geislun eða um krabbameinslyfjameðferð eða þjáðust af ört versnandi sjúkdómi þar sem beinmergur kemur líklega við sögu.

Meðal tilkynninga sem birst hafa eftir markaðssetningu um blóðfagnafæð eru einstök tilvik um blæðingu innan höfuðkúpu og tilvik þar sem dauðsföll urðu.

Fáeinir sjúklingar hafa greint frá skammvinnri aukningu á beinverkjum stuttu eftir inndælingu (einkennablossi [flare reaction]). Hér er yfirleitt um mild einkenni að ræða sem takmarka sig sjálf og eiga sér stað innan 72 klst. frá inndælingu. Slík viðbrögð svara yfirleitt verkjalyfjum.

Greint var frá aukaverkunum á borð við ógleði, uppköst, niðurgang og svitamyndun.

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum eftir að Quadramethefur verið gefið, þ.m.t. sjaldgæfum tilvikum þar sem bráðaofnæmi kemur fram.

Nokkrir sjúklingar fengu mænu/taugarótarþrýsting, dreifð blóðstorkusótt í æðum og slag. Hugsanlega má tengja þessi tilvik við þróun sjúkdómsins hjá sjúklingnum. Þegar meinvörp eru til staðar í hryggnum í hálsi og baki er ekki hægt að útiloka aukna hættu á þrýstingi á mænu.

Sá geislaskammtur sem sjúklingur verður fyrir vegna meðferðarinnar kann að leiða til aukins nýgengis krabbameins og stökkbreytinga. Ávallt er nauðsynlegt er að tryggja að áhættan sem skapast af geisluninni sé minni en hættan af sjúkdómnum sjálfum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is

4.9 Ofskömmtun

Lyfið skal eingöngu gefið af starfsfólki með tilskilda menntun við viðurkenndar aðstæður. Möguleikinn á lyfjafræðilegri ofskömmtun er því hverfandi.

Áhættan sem búast má við tengist gjöf of mikillar geislavirkni af misgáningi. Geislaskammt í líkamanum má takmarka með því að stuðla að aukinni þvagmyndun og að höfð séu tíð þvaglát.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ýmis geislavirk lyf til lækninga – líknandi verkjalyf
ATC flokkur: V10BX02

Verkunarháttur
Quadramet er samsækið við beinvef og safnast saman þar sem beinendurnýjun fer fram í nánu sambandi við hýdroxýapatít.

Lyfhrif
Rannsóknir á rottum hafa sýnt fram á að Quadramet hreinsast hratt úr blóði og staðsetur sig á svæðum sem þar sem beinfylld vex, sérstaklega í ungu beinlagi þar sem útfelling steinefna fer fram.

Verkun og öryggi
Í klínískum rannsóknum sem styðjast við myndgreiningu safnast Quadramet í vefskemmd miðað við eðlilegt bein í hlutfallinu 5/1 og vefskemmd miðað við mjúkvef í hlutfallinu 6/1. Þannig geta svæði þar sem meinvörp eru til staðar safnað upp marktækt meira magni af Quadramet en eðlilegt bein umhverfis þau.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog
Heildarupptaka Quadramet í beinagrind í rannsóknum á 453 sjúklingum með fyrstu meinsemd af ýmsum gerðum reyndist vera 65,5 ± 15,5 % af virkni við lyfjagjöf. Jákvæð fylgni kom fram á milli upptöku í beinagrind og fjölda meinvarpssvæða. Hins vegar reyndist upptaka í beinagrind vera í öfugu hlutfalli við geislavirkni í blóðvökva eftir 30 mínútur.

Brotthvarf
Quadramet hreinsast hratt úr blóði sjúklinga. Þrjátíu mínútum eftir inndælingu efnisins hjá 22 sjúklingum, voru aðeins 9,6 ± 2,8 % af þeirri virkni sem gefin var enn til staðar í plasma. Á 4 og 24 klukkustundum hafði geislavirkni í blóði lækkað úr 1,3 ± 0,7 % í 0,05 ± 0,03 %.

Útskilnaður í þvag átti sér fyrst og fremst stað á fyrstu 4 klukkustundunum (30,3 ± 13,5 %). Eftir 12 klst. höfðu 35,3 ± 13,6 % af þeirri virkni sem gefin var verið skilin út í þvag. Minni útskilnaður í þvag átti sér stað hjá sjúklingum sem höfðu víðtæk beinmeinvörp, án tillits til þess magns af geislavirku lyfi sem gefið var.

Umbrot
Greining á þvagsýnum leiddi í ljós að geislavirknina sem fannst mátti rekja til óbreytts efnasambands.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Geislarofsafurðir úr Sm-EDTMP höfðu eiturvirkni á nýru í rottum og hundum, en þessara áhrifa gætti ekki undir 2,5 mg/kg.

Notkun endurtekinna skammta af samaríum (^{153}Sm)-EDTMP hjá hundum benti til að dálítið lengri tíma tæki að jafna sig á beinmergsbælingu og ná eðlilegum blóðgildum en þegar notaður er stakur skammtur.

Stökkbreytivaldandi/krabbameinsvaldandi áhrif geislavirks Sm-EDTMP hafa ekki verið rannsökuð, en miðað við það magn geislunar sem hlýst af meðferðarútsetningu ber að líta svo á að það valdi hættu á genaeitrandi/krabbameinsvaldandi áhrifum.

Sm-EDTMP sem ekki var geislavirkt sýndi enga tilhneigingu til að valda stökkbreytingum í röð *in vivo* og *in vitro* rannsókna. Sömu niðurstöður komu fram varðandi Sm-EDTMP bætt með geislarofsniðurbrotsefnum.

Í rannsókn á tilhneigingu EDTMP til krabbameinsmyndunar varð vart við beinsarkmein í rottum þegar notaðir voru stórir skammtar. Þar sem genaeitrandi eiginleikar eru ekki til staðar, má rekja þessi áhrif til klóbindieiginleika EDTMP sem leiða til truflana á efnaskiptum í beinvef.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta áhrif Quadramet á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Etýlendíamín-tetra-metýlenfosfónínsýra alls (sem EDTMP.H2O)
Natríumsalt af kalsíum-EDTMP (sem Ca)
Heildarnatríum (sem Na)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

1 dagur frá viðmiðunartíma um virkni sem skráður er í áletrunum.

Notið á innan við 6 klst. frá þiðnun. Frystið ekki aftur eftir þiðnun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Quadramet fæst frosið í þurrís.
Geymið í frysti við –10°C til -20°C í upprunalegu pakkningunni.

Geymsla skal vera í samræmi við gildandi reglugerðir um geislavirk efni á hverjum stað.

6.5 Gerð íláts og innihald

15 ml, litlaust hettuglas úr gleri af gerð 1 sem lokað er með teflonhúðuðum tappa úr klóróbútýlgúmmíi/náttúrulegu gúmmíi og smelliloki úr áli, sbr. evrópsku lyfjaskrána.

Hvert hettuglas inniheldur 1,5 ml (2 GBq við kvörðun) til 3,1 ml (4 GBq við kvörðun) af stungulyfi, lausn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gjöf geislavirkra lyfja skapar öðrum hættu vegna ytri geislunar eða mengunar af völdum þvags, ælu o.þ.h. sem hellst hefur niður. Því ber að gera ráðstafanir til að geislunarvarnir séu í samræmi við þær reglur sem gilda í viðkomandi landi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

(Sjá kafla 12 varðandi nákvæmar leiðbeiningar um blöndun lyfsins)

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/057/001/IS

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. febrúar 1998
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. desember 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

02/2015

11. GEISLUNARMÆLINGAR

Áætlaðir geislunarskammtar sem venjulegir fullorðnir sjúklingar taka upp eftir að Quadramet stungulyf er gefið í bláæð eru sýndir í töflu 2. Áætlaðir geislunarskammtar voru byggðir á klínískum rannsóknum á dreifingu þar sem stuðst er við aðferðir sem þróaðar hafa verið til útreikninga geislunarskammta af nefnd á vegum samtaka sérfræðinga í notkun geislavirkra efna í lækningaskyni (the Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee of the Society of Nuclear Medicine).

Þar sem Quadramet skilst út í þvag var geislunarútsetning reiknuð út frá þvaglátum í 4,8 klst. Áætlaðir geislunarskammtar fyrir bein og merg byggjast á því að geislavirknin safnist á yfirborð beina, í samræmi við myndgreiningu með ísótópum af beinsýnum úr sjúklingum sem gefið var Quadramet.

Geislunarskammtur á tiltekin líffæri, sem ekki þurfa vera marklíffæri meðferðarinnar, getur orðið fyrir töluverðum áhrifum af lífeðlismeinafræðilegum breytingum sem sjúkdómsferlið veldur. Tekið skal mið af því þegar eftirfarandi upplýsingar eru notaðar:

TAFLA 2: UPPTEKNIR GEISLUNARSKAMMTAR

Líffæri	**Upptekinn skammtur af þeirri virkni sem dælt er inn (mGy/MBq)**
Nýrnahettur	0,009
Heili	0,011
Brjóstkassi	0,003
Gallblaðra	0,004
Rishluti ristils	0,005
Fallhluta ristils	0,010
Smáþarmar	0,006
Hjartavöðvaveggur	0,005
Nýru	0,018
Lifur	0,005
Lungu	0,008
Vöðvar	0,007
Eggjastokkar	0,008
Bris	0,005
Blóðmergur	1,54
Yfirborð beina	6,76
Húð	0,004
Milta	0,004
Magi	0,004
Eistu	0,005
Hóstarkirtill	0,004
Skjaldkirtill	0,007
Þvagblaðra	0,973
Leg	0,011
Virkur skammtur (mSv/MBq)	0,307

Af lyfi þessu fæst virkur skammtur af stærðargráðunni 796 mSV þegar dælt er inn virkni sem nemur 2 590 MBq.

Þegar gefin er 2 590 MBq virkni, er einkennandi geislunarskammtur á marklíffæri, meinvörp í beinagrind, 86,5 Gy og einkennandi geislunarskammtar sem berast til líffæra sem mestu varða í þessu tilliti eru sem hér segir: eðlilegt yfirborð beina 17,5 Gy, blóðmergur 4,0 Gy, þvagblöðruveggur 2,5 Gy, nýru 0,047 Gy og eggjastokkar 0,021 Gy.

12. LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN GEISLAVIRKRA LYFJA

Leyfið lyfinu að þiðna við stofuhita áður en það er gefið.

Skima skal stungulyfslausnina fyrir notkun. Hún á að vera tær og laus við agnir. Sá sem meðhöndlar lausnina skal gæta þess að verja augu á meðan hann skimar lausnina til að meta tærleika.

Virkni skal mæld með geislunarskammtamæli rétt áður en lausnin er gefin. Nauðsynlegt er að staðfesta skammtastærð og skilríki sjúklings áður en Quadramet er gefið.

Vegna geislunaröryggis skal sjúklingurinn meðhöndlaður við aðstæður þar sem fengist hefur viðeigandi samþykki til notkunar geislavirkra efna í lækningaskyni utan innsiglaðra umbúða. Hann verður útskrifaður þegar útsetning er í samræmi við þau mörk sem sett eru í gildandi reglugerðum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.