

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Quadramet 1,3 GBq/ml oldatos injekció.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat milliliterenként 1,3 GBq szamárium (^{153}Sm) lexidronám pentanátriumot tartalmaz a referenciadátum napján (20 - 80 $\mu\text{g/ml}$ szamárium injekciós üvegenként).

A szamárium specifikus aktivitása kb. 16 – 65 MBq/ μg szamárium.

Injekciós üvegenként 2 – 4 GBq-t tartalmaz a referenciadátum napján.

A szamárium-153 egyaránt kibocsát közepes energiájú béta-részecskéket és képalkotásra alkalmas gamma-fotont, felezési ideje 46,3 óra (1,93 nap). A szamárium-153 elsődleges sugárzás emissziói az 1. táblázatban vannak feltüntetve.

1. TÁBLÁZAT: A SZAMÁRIUM-153 FŐBB SUGÁRZÁS KIBOCSÁTÁSI ADATAI

<u>Sugárzás</u>	<u>Energia (keV)*</u>	<u>Hozam</u>
Béta	640	30%
Béta	710	50%
Béta	810	20%
Gamma	103	29%

* A béta-emissziók maximális energiái szerepelnek a felsorolásban, a bétarészecske átlagos energiája 233 keV.

Ismert hatású segédanyag : 8,1 mg/ml nátrium.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen vagy világos borostyánszínű oldat, 7,0 és 8,5 közötti pH-értékkel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Quadramet betegek csontfájdalmainak enyhítésére javallott olyan többszörös fájdalmas oszteoblasztos csontmetasztázisok esetén, amelyek csontszcintigráfia végzésekor technéciummal (^{99m}Tc) jelzett bifoszfónátokat vesznek fel.

A terápia megkezdése előtt a technéciummal (^{99m}Tc) jelzett bifoszfónátok felvételére képes oszteoblasztos áttétek jelenlétét meg kell erősíteni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Quadramet alkalmazását csak a radiofarmakonok használatában tapasztalatokkal rendelkező orvosok végezhetik, a betegnek erre képesített szakorvosok által elvégzett teljeskörű onkológiai kivizsgálása után.

Adagolás

A Quadramet ajánlott dózisa 37 MBq/testtömegkilogramm.

Gyermekepopuláció

A Quadramet nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Az alkalmazás módja

A Quadramet-et rögzített intravénás kanülön keresztül mintegy egy percen keresztül tartó, lassú intravénás befecskendezéssel kell a szervezetbe bejuttatni. A Quadramet felhasználás előtt nem hígítható fel.

Azok a betegek, akik reagálnak a Quadramet alkalmazására, általában a kezelést követő 1 héten belül tapasztalják a fájdalom enyhülését. A fájdalomcsillapodás 4 héttől 4 hónapig terjedő időtartamon keresztül marad fenn. A fájdalom csökkenését tapasztaló betegeket bátorítani lehet arra, hogy csökkentsék az ópiát típusú fájdalomcsillapító szerek használatát.

A Quadramet ismételt alkalmazásánál tekintetbe kell venni a betegnek a korábbi kezelésre adott reakcióját és a klinikai tüneteket. Minimálisan 8 hetes időközt kell tartani, a megfelelő csontvelőműködés visszaállásától függően.

Az ismételt adagolás biztonságosságával kapcsolatos adatok korlátozottak, és a készítmény méltányosságból történt alkalmazásán alapulnak.

A Quadramet nem javasolt 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében, mert nem állnak rendelkezésre adatok a biztonságosságra és hatékonyságra vonatkozóan.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A hatóanyaggal (etilén-diamin-tetrametilén-foszfónát (EDTMP) vagy hasonló foszfónátok) vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység esetén
- terhesség során (Lásd 4.6 pont)
- a megelőző 6 hetes időszak során kemoterápiában vagy féltett mezős külső sugárterápiában részesült betegeknél.

A Quadramet csak palliatív szerként használható, és nem alkalmazható egyidejűleg myelotoxikus kemoterápiával, mivel ez fokozhatja a myelotoxicitást.

A készítményt nem szabad egyéb bifoszfónátokkal párhuzamosan alkalmazni, ha interferencia mutatkozik a technéciummal (^{99m}Tc) jelzett bifoszfónát csontszcintigráfias vizsgálat során.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Klinikai adatok hiányában a befecskendezett aktivitást a vesefunkcióhoz kell adaptálni.

A Quadramet alkalmazása nem javallt olyan betegeknél, akiknek esetében bizonyíték van rá, hogy korábbi terápia vagy a betegség általi érintettség következtében csökkent csontvelő tartalékkapacitásokkal rendelkeznek, kivéve amennyiben a kezelés várható előnyei felülmúlják annak kockázatait.

A Quadramet alkalmazása után fellépő csontvelő-szuppresszió lehetősége miatt a készítmény beadása után 2 héttel elkezdve a vérképet hetente ellenőrizni kell legalább 8 héten át, vagy a megfelelő csontvelőfunkció helyreállásáig.

A beteget fel kell hívni arra, hogy a készítmény beadása előtt fogyasszon (vagy kapjon intravénás adagolással) legalább 500 ml folyadékot, és a beadás után minél gyakrabban ürítsen vizeletet a hólyag sugárterhelésének a minimálisra csökkentése érdekében.

Mivel a Quadramet clearance-e gyors, a vizelettel kiválasztott radioaktivitással kapcsolatos óvintézkedésekre a beadás után 6-12 óra elteltével már nincsen szükség.

Inkontinens betegeknél különleges óvintézkedések, például hólyagkatéter behelyezése, szükségesek a készítmény alkalmazását követő hat órán át a beteg ruházatát, ágyneműjét, illetve környezetét érő radioaktív szennyeződés kockázatának a minimálisra csökkentése érdekében. A többi beteg esetében legalább hat (6) órán keresztül gyűjteni kell a vizeletet.

Hólyagkatéterezést kell végezni húgyúti elzáródásban szenvedő betegeknél.

A radiofarmakonok átvételét, használatát és adagolását csak erre feljogosított személyek végezhetik a kijelölt klinikai helyszíneken. A készítmény átvételére, tárolására, alkalmazására, szállítására és megsemmisítésére a helyi illetékes hatóságok rendelkezései és megfelelő engedélyei az irányadók. A radiofarmakonokat a felhasználónak olyan módon kell előkészítenie, amely kielégíti mind a sugárbiztonsági, mind a gyógyszerészeti minőségi követelményeket. Megfelelő aszeptikus óvintézkedéseket kell alkalmazni, megfelelve a gyógyszerkészítményekre vonatkozó Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) követelményeinek.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A csontvelőre gyakorolt lehetséges összeadódó hatások miatt a kezelés nem végezhető párhuzamosan kemoterápia vagy külső nyalábbal végzett sugárterápia mellett. A Quadramet csak e kezelési módok után adható, miután a megfelelő csontvelőfunkció helyreállt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Quadramet terhesség alatt ellenjavallott (lásd 4.3 pont). A terhesség fennállásának lehetőségét egyértelműen ki kell zárni. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utánkövetés teljes időszakában.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a Quadramet anyatejjel történő kiválasztódására vonatkozóan. Amennyiben szükségesnek bizonyul a Quadramet alkalmazása, a szoptatást tápszerrel kell felváltani, és a lefejt anyatejet ki kell önteni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Quadramet kezelésben részesülő betegekben a fehérvérsejtszám és a trombocitaszám csökkenését, illetve anémiát észleltek.

Klinikai vizsgálatokban a fehérvérsejtszám és a trombocitaszám a kiindulási érték mintegy 40-50%-ára tehető mélypontra csökkent az alkalmazás után 3-5 héttel, majd visszatért a beadás előtti szintre általában a kezelés után 8 héttel.

Az a néhány beteg, akinél 3. vagy 4. fokozatú vérképzőszervi toxicitás lépett föl, általában vagy a kezelést közvetlenül megelőzően külső nyalábbal végzett sugárterápiában vagy kemoterápiában részesült, vagy a csontvelő valószínű érintettségével együtt járó, gyorsan progrediáló betegségben szenvedett.

A gyógyszer piacra kerülését követő, thrombocytopeniáról szóló jelentések között izoláltan előforultak intracraniális vérzésről szóló beszámolók is, valamint olyan esetek is, ahol a kimenetel végzetes volt.

Néhány beteg röviddel az injekció beadása után csontfájdalmainak átmeneti fokozódásáról (fellobbanásos [*flare*] reakció) számolt be. Ez a beadást követő 72 órán belül előforduló esemény általában enyhe és magától is elmúlik. Az ilyen reakciók általában fájdalomcsillapítókra jól reagálnak.

Mellékhatásokról, például hányingerről, hányásról, hasmenésről és izzadásról számoltak be.

Beszámoltak a Quadramet beadását követően fellépő túlérzékenységi reakciókról, beleértve a ritkán előforduló anafilaxiás reakciót is.

Néhány beteg esetében gerincvelői/gyöki kompressziók, disszeminált intravaszkuláris koaguláció és agyi keringési történések léptek fel. Ezeknek az eseményeknek az előfordulása kapcsolódhat a betegek kórképének alakulásához. Amennyiben csigolya-metasztázisok fordulnak elő a nyaki-háti magasságban, nem zárható ki a gerincvelői kompresszió fokozott kockázata.

A terápiás expozícióból eredő sugárdózis rákos daganatok és mutációk magasabb előfordulási gyakoriságát eredményezheti. Minden esetben meg kell győződni arról, hogy a sugárzás kockázatai alacsonyabbak, mint magáé a betegségé.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az:

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

4.9 Túlادagolás

A készítményt csak erre képezített személyzet alkalmazhatja, engedélyezett körülmények között. A farmakológiai túlادagolás lehetősége ezért elenyésző.

Kockázatok túlzott radioaktivitás gondatlan alkalmazásával összefüggésben várhatók. A szervezetet érő sugárdózis mennyiségét a vizeletkiválasztás elősegítésével és gyakori vizeletürítéssel lehet korlátozni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Különböző radiofarmakonok a fájdalom palliációjára.

ATC kód: V10BX02

Hatásmechanizmus

A Quadramet affinitással rendelkezik a csontszövetekhez, és az intenzívebb csontanyagcserével jellemzett területeken felhalmozódása közeli összefüggést mutat a hidroxipatittal.

Farmakodinámiás hatások

Patkányban végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a Quadramet a vérből gyorsan távozik, és a csontmátrix növekedési területein helyezkedik el, konkrétan a mineralizáción áteső oszteoid rétegben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Planáris képalkotó technikákat alkalmazó klinikai vizsgálatok adatai szerint a Quadramet felhalmozódásakor a laesio-normál csont hányados megközelítőleg 5, míg a lézió-lágyszövet aránya megközelítőleg 6. Ezért a metasztázisok által érintett területek szignifikánsan nagyobb mennyiségű Quadramet felhalmozására képesek, mint a környező normál csontállomány.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A Quadramet csontokba való teljes felvétele különféle primer rosszindulatú daganatos folyamatokban szenvedő 453 betegen végzett vizsgálatokban a beadott aktivitás $65,5 \pm 15,5\%$ -ának adódott. A csontfelvétel és a metasztázis lokalizációk száma között pozitív korreláció volt kimutatható. Ezzel szemben a csontfelvétel fordított arányban állt a plazma radioaktivitással 30 perc elteltével.

Elimináció

Betegekben a Quadramet gyorsan eltávozik a vérből. Huszonként betegnél 30 perccel a hatóanyag beadását követően, az alkalmazott aktivitásnak mindössze $9,6 \pm 2,8\%$ -a maradt vissza a plazmában. A 4. és a 24. óra között a plazma radioaktivitása $1,3 \pm 0,7\%$ -ról $0,05 \pm 0,03\%$ -ra csökkent. Túlnyomórészt az első 4 óra alatt a vizelettel történt a kiválasztódás ($30,3 \pm 13,5\%$). A vizelettel 12 óra elteltével a beadott aktivitás $35,3 \pm 13,6\%$ -a választódott ki. A kiterjedt csontáttekkel rendelkező betegekben kisebb mértékű volt a vizelettel történő kiválasztódás, tekintet nélkül a beadott radiofarmakon mennyiségére.

Biotranszformáció

A vizeletminták elemzése azt mutatta, hogy a radioaktivitás az intakt komplex formájában van jelen.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Sm-EDTMP radiolitikus termékei vesetoxicitást mutattak patkányon és kutyán, az a szint, amelynél ilyen hatás még nem lépett fel, $2,5 \text{ mg/ttkg}$ volt.

A szamárium (^{153}Sm)-EDTMP ismételt dózisokban történt alkalmazásával kutyáknál azt tapasztalták, hogy a deprimált csontvelő és perifériás hematológiai paraméterek helyreállításához valamivel több időre van szükség, mint egyetlen dózis beadását követően.

A radioaktív Sm-EDTMP mutagén/karcinogén tulajdonságait még nem vizsgálták, a terápiás expozícióból eredő sugárdózis miatt azonban genotoxikus/karcinogén kockázattal számolni kell.

A nem-radioaktív Sm-EDTMP számos *in vivo* és *in vitro* tesztben nem mutatott mutagén potenciált. Ugyanilyen eredmények voltak megfigyelhetők radiolitikus bomlástermékekkel dúsított Sm-EDTMP esetében is.

Az EDTMP karcinogén potenciáljával foglalkozó vizsgálatban patkányon osteosarcomák alakultak ki a magasabb dózisok alkalmazásakor. Genotoxikus tulajdonságok hiányában ezek a hatások az EDTMP kelátképző tulajdonságaihoz köthetők, amelyek a csontanyagcsere zavaraihoz vezetnek.

A Quadramet reprodukcióra gyakorolt hatásainak kiértékelésére nem végeztek vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Összes EDTMP (EDTMP monohidrátként)
Kalcium-EDTMP nátrium sója (Ca-ként)
Összes nátrium (Na-ként)
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A címkén feltüntetett aktivitás referenciaidőtől számított 1 nap.

A felengedéstől számított 6 órán belül felhasználandó. Felengedés után nem szabad újra lefagyasztani.

6.4 Különleges tárolási előírások

A Quadramet fagyasztva, szárazjégben kerül szállításra.
Mélyhűtőben (-10°C – -20°C), az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolási eljárásnak összhangban kell lennie a radioaktív anyagokra vonatkozó helyi szabályozással.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

15 ml-es, színtelen, I. típusú üvegből készült injekciós üveg teflon-borítású klórbutil/természetes gumidugóval, lepattintható alumíniumkupakkal lezárva.

Mindegyik injekciós üveg 1,5 ml (2 GBq kalibráláskor) – 3,1 ml (4 GBq kalibráláskor) injekciós oldatot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A radiofarmakonok alkalmazása más személyek számára kockázatokat jelent a külső sugárzásból, vagy vizelet, hányadék stb. kifröccsenése miatti szennyeződésből eredően. Ezért sugárvédelmi óvintézkedéseket kell tenni az országos szabályozással összhangban.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

(A termék elkészítésére vonatkozó részletes utasításokra vonatkozóan lásd a 12. pontot)

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

EU/1/97/057/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. február 05.
A forgalom báhozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. december. 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

02/2015

11. VÁRHATÓ SUGÁRTERHELÉS

Az átlagos felnőtt beteget Quadramet intravénás injekciója után érő becsült abszorbeált sugárdózisok a 2. táblázatban találhatók meg. A dozimetriás becslések a Nukleármedicinai Társaság Orvosi Belső Sugárdózis (Medical Internal Radiation Dose; MIRD) Bizottsága által sugárdózis kiszámításra kifejlesztett módszerekkel elvégzett klinikai biodisztribúciós vizsgálatokon alapulnak.

Mivel a Quadramet a vizelettel választódik ki, a sugárzás expozíció 4,8 órás vizeletürítési időközökön alapult. A csont és csontvelői sugárdózis-becslések azzal az előfeltevéssel élnek, hogy a radioaktivitás a csontok felszínén rakódik le, összhangban az olyan csontmintákról végzett autoradiogramokkal, amelyeket Quadramet-kezelésben részesülő betegekből nyertek.

Az egyes szerveket érő sugárdózisokat, amelyek nem célszervei a terápiának, jelentős mértékben befolyásolhatják a betegség folyamata által előidézett kórélettani változások. Ezt tekintetbe kell venni az alábbi információk felhasználása során:

2. TÁBLÁZAT : ELNYELT SUGÁRDÓZISOK

Szerv	Elnyelt dózis / beadott aktivitás (mGy/MBq)
Mellékvesék	0,009
Agy	0,011
Mellkas	0,003
Epehólyag	0,004
Felszálló vastagbél fala	0,005
Leszálló vastagbél fala	0,010
Vékonybél	0,006
Szívizomfal	0,005
Vese	0,018
Máj	0,005
Tüdő	0,008
Izom	0,007
Petefészek	0,008
Hasnyálmirigy	0,005
Vörös csontvelő	1,54
Csontfelszínek	6,76
Bőr	0,004
Lép	0,004
Gyomor	0,004
Here	0,005
Csecsemőmirigy	0,004
Pajzsmirigy	0,007
Húgyhólyagfal	0,973
Méh	0,011
Effektív dózis (mSv/MBq)	0,307

E készítmény esetében 2 590 MBq befecskendezett aktivitásból eredő effektív dózis 796 mSv.

2 590 MBq beadott aktivitás esetén a célszervet, azaz a csontmetasztázisokat érő jellemző sugárdózis 86,5 Gy, míg a kritikus szerveket érő jellemző sugárdózisok a következők: normál csontfelszínek 17,5 Gy, vörös csontvelő 4,0 Gy, húgyhólyagfal 2,5 Gy, vesék 0,047 Gy, illetve petefészek 0,021 Gy.

12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

Beadás előtt a készítményt hagyni kell szobahőmérsékleten felengedni.

Az oldatos injekciót alkalmazása előtt vizuálisan ellenőrizni kell. Az oldatnak tisztának, látható részecskéktől mentesnek kell lennie. A felhasználónak gondosan óvnia kell a szemeit, miközben az oldat tisztaságát vizsgálja.

Az aktivitást közvetlenül a beadás előtt, dóziskalibrátorral kell megmérni. A Quadramet alkalmazása előtt meg kell győződni a beadandó dózistról és a beteg személyazonosságáról. Sugárbiztonsági okokból a beteget olyan létesítményben kell kezelni, amely rendelkezik megfelelő engedéllyel a nyitott radioaktív sugárforrások alkalmazására. A beteg akkor bocsátható ki innen, amikor a levegőben mért dózisteljesítmény-érték a hatályos szabályozás által előírt határértékeken belül van.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.