

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quadramet 1,3 GBq/ml süstelahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter lahust sisaldab viidatud kuupäeval 1,3 GBq samaarium (^{153}Sm) pentanaatriumleksidronaami (vastab 20 kuni 80 µg/ml samaariumile viaali kohta)

Samaariumi eriaktiivsus on ligikaudu 16–65 MBq/µg samaariumi kohta.

Üks viaal sisaldab viidatud kuupäeval 2–4 GBq.

Samaarium-153 emiteerib nii keskmise energiaga beetaosakesi kui kujutisvõimelisi gammafootoneid, poolestusaeg 46,3 tundi (1,93 päeva). Samaarium-153 kiirguse energiajaotust näitab tabel 1.

TABEL 1 : SAMAARIUM-153 KIIRGUSE PÕHIJAOTUS

Kiirgus	Energia (keV)*	Osakaal
beeta	640	30%
beeta	710	50%
beeta	810	20%
gamma	103	29%

* Beetakiirguse jaoks on näidatud maksimaalne energia, keskmine beetaosakese energia on 233 keV.

Teadaolevat toimet omav abiaine: naatrium 8,1 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu või heledat merevaiguvärvi lahus, mille pH on vahemikus 7,0–8,5.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Quadramet on näidustatud luuvalude vaigistamiseks patsientidele, kel on hulgi osteoblastilisi luumetastaase, mis ilmnevad luu skaneerimisel tehneetsiumiga (^{99m}Tc) märgistatud bisfosfonaatidega.

Osteoblastilised metastaasid, kuhu kogunevad tehneetsiumiga (^{99m}Tc) märgistatud bisfosfonaadid, tuleb enne ravi alustamist kindlaks teha.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Quadramet'i tohib manustada ainult radiofarmatseutiliste preparaatide kasutamises kogenud arst ja ainult pärast patsiendi täielikku onkoloogilist hinnangut kvalifitseeritud arstide poolt.

Annustamine

Quadramet'i soovitatav annus on 37 MBq 1 kg kehakaalu kohta.

Lapsed

Quadramet'i ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Quadramet'i tuleb veenisiseselt läbi kanüüli aeglaselt manustada ühe minuti vältel. Quadramet'i ei tohi enne kasutamist lahjendada.

Quadramet'ile reageerivad patsiendid kogevad valu vaigistumist üldreeglina 1 nädala jooksul pärast raviprotseduuri. Valude vaibumine võib kesta 4 nädalast kuni 4 kuuni. Patsientidele, kes kogevad valude vaibumist, võib soovitada opioidsete valuvaigistite kasutamise vähendamist.

Quadramet'i korduvmanustamine peab põhinema patsiendi individuaalsel reaktsioonil eelnevale ravile ja kliinilistel sümptomitel. Minimaalseks intervalliks luuüdi funktsiooni piisavaks taastumiseks tuleb lugeda 8 nädalat.

Andmed korduvannustamise ohutuse kohta on piiratud ja põhinevad preparaadi kaastundlikul kasutamisel.

Ravipreparaadi valmistamise juhised vt lõik 12.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine (etüleendiamiintetrametüleenfosfonaat (EDTMP) või sarnased fosfonaadid) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedatele naistele (vt lõik 4.6)
- Patsientidele, kes on saanud eelneva 6 nädala jooksul kemoteraapiat või välist kiiritusravi poolele kehapiinnale.

Quadramet'i kasutatakse ainult palliatiivse vahendina ning teda ei tohi kasutada samaaegselt müelotoksilise kemoteraapiaga, kuna see võib müelotoksilisust suurendada.

Teda ei tohi kasutada samaaegselt teiste bisfosfonaatidega, kui ilmneb koosmõju isotoopuuringul tehneetsiumiga (^{99m}Tc)-märgistatud bisfosfonaadiga.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliiniliste andmete puudumisel tuleb manustatav aktiivsus kohandada neerude seisundiga.

Ei soovitata kasutada Quadramet'i eelmisest ravist või haigusest ohustatud luuüdi reserviga patsientidel, välja arvatud juhul, kui oodatav ravitulemus kaalub üles selle ohud.

Seoses luuüdi funktsiooni võimaliku pärssumisega pärast manustamist tuleb vereanalüüsi teha igal nädalal vähemalt 8 nädala vältel, alustades 2 nädala möödumisel Quadramet'i manustamisest, või kuni luuüdi funktsiooni piisava taastumiseni.

Patsiendile tuleb soovitada juua (või manustada veenisiseselt) enne süsti vähemalt 500 ml vedelikku ning tühjendada põit selle ekspositsiooni minimeerimiseks pärast süstimist nii sageli kui võimalik.

Kuna Quadramet väljub organismist kiiresti, kaob vajadus eritatud uriini radioaktiivsusega seotud ettevaatusabinõude järele 6...12 tunni jooksul pärast manustamist.

Uriinipidamatusega patsientidel tuleb kuue tunni vältel pärast manustamist rakendada spetsiaalseid ettevaatusabinõusid, nagu põie kateteriseerimine, et minimeerida riiete, voodipesu ja patsiendi ümbruse radioaktiivse saastumise ohtu. Teiste patsientide uriini tuleb koguda vähemalt kuue (6) tunni vältel.

Põie kateteriseerimist tuleb teha ka uriinipeetusega patsientidele.

Radioaktiivseid ravimpreparaate on lubatud vastu võtta, kasutada ja manustada ainult volitatud isikute poolt selleks kohandatud haiglatingimustes ning nende vastuvõtmine, säilitamine, kasutamine, ümberpaigutamine ja hävitamine peab toimuma kooskõlas kohalike pädevate asutuste määruste ja asjakohaste lubadega.

Radioaktiivsete ravimpreparaatide valmistamine kasutaja poolt peab toimuma viisil, mis rahuldab nii kiirgusohutuse kui farmatseutilise kvaliteedi nõudeid. Tuleb rakendada asjakohaseid aseptilisi ettevaatusabinõusid kooskõlas ravimite Heade Tootmistavadega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Seoses võimaliku kumuleeruva toimega luuüdle ei tohi ravi teostada samaegselt kemoteraapia või välise kiiritusraviga. Quadramet'i määramiseni pärast neid ravimeetodeid peab luuüdi jõudma piisavalt taastuda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Quadramet on vastunäidustatud (vt 4.3) raseduse ajal. Rasedusvõimalus peab olema rangelt välistatud. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kogu järelkontrolli perioodil kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Quadramet'i eritumise kohta inimese rinnapiima puuduvad kliinilised andmed. Seega, kui Quadramet'i manustamist peetakse vajalikuks, tuleb imetamiselt üle minna kunstlikule toitmisele ja erituv rinnapiim hävitada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Quadramet'i saavatel patsientidel esineb leukotsüütide ja trombotsüütide arvu kahanemist ning aneemiat.

Kliinilistes katsetes kahanes leukotsüütide ja trombotsüütide arv 3...5 nädala möödumisel pärast manustamist miinimumini 40%...50%-ni lähtetasemest ning saavutas üldreeglina uuesti ravieelse taseme 8 nädala pärast.

Mõned patsiendid, kel tekkis 3. või 4. astme hematopoeetiline toksilisus olid kas hiljuti saanud välist kiiritusravi või kemoteraapiat või oli neil kiiresti progresseeruv, luuüdi mõjutada võiv haigus.

Turustamisjärgselt teatatud trombotsütopeenias juhtude seas on esinenud üksikuhtudel ajusisest verejooksu ja ka surmaga lõppenud juhtumeid.

Väike arv patsiente kaebas luuvalude mööduva ägenemise üle vahetult pärast süstimist (kõrvetusreaktsioon). See on tavaliselt kerge ja mööduv ning leiab aset 72 tunni jooksul pärast süstimist. Sellised reaktsioonid alluvad tavaliselt valuvaigistitele.

On teatatud ravimi järgmistest kõrvaltoimetest: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja higistamine.

Pärast Quadramet'i manustamist on esinenud ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas harvadel juhtudel anafülaktilist reaktsiooni.

Vähestel patsientidel esines seljaaju kompressiooni, dissemineeritud intravaskulaarset koagulatsiooni ja tserebrovaskulaarseid atakke. Selliste nähtude esinemist võib seostada patsientide haiguse kuluga. Kui lülisamba metastaasid on tserviko-dorsaalset tasemel, siis ei saa välistada seljaaju kõrgenenud kompressiooniriski.

Ravikuuri käigus saadud kiirgusdoos võib põhjustada vähijuhtude ja mutatsioonide sagenemist. Kõikidel juhtudel tuleb veenduda, et kiiritamisest lähtuv oht on väiksem kui haigusest endast lähtuv.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest Ravimiamet, Koduleht: www.ravimiamet.ee.

4.9 Üleannustamine

Preparaati tohib manustada ainult kvalifitseeritud personali poolt ja kindlaksmääratud tingimustes. Farmakoloogilise üleannustamise oht on seega kaduvväike.

Võimalik risk on seotud juhusliku liigse radioaktiivsuse manustamisega. Organismi kiiritusdoosi saab piirata diureesi esilekutsumise ja sageda urineerimise abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: mitmesugused radiofarmatseutilised valuvaigistid.
ATC kood: V10BX02

Toimemehhanism

Quadramet on afiinne luukoe suhtes ning ta kontsentreerub luupähikute piirkonnas, seondudes kõvasti hüdroksüapatiidiga.

Farmakodünaamilised toimed

Uuringud rottidel on näidanud, et Quadramet eemaldub kiiresti verest ja lokaliseerub luude kasvupiirkondades, eriti luukoe mineraliseerumise kihis.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Planaarsete kujutiste tehnikat kasutanud kliinilistes uuringutes akumulerus Quadramet kahjustatud ja normaalse luukoe suhtega ligikaudu 5 ning kahjustatud luukoe ja pehmete kudede suhtega ligikaudu 6. Seega võivad metastaatilistelt kaasatud piirkonnad akumulierida oluliselt rohkem Quadramet'i kui ümbritsev normaalne luukude.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Skeleti poolt neelatud Quadramet'i osa moodustas uuringutes 453 patsiendiga erinevate esmaste pahaloomuliste kasvajatega $65,5 \pm 15,5\%$ manustatud aktiivsusest. Ilmnes positiivne korrelatsioon skeletis neeldunud annuse ja metastaatiliste piirkondade arvu vahel. Kontrastina oli skeletis neeldunud annus 30 minuti möödudes pöördvõrdeline plasma radioaktiivsusega.

Eritumine

Patsientidel väljutub Quadramet kiiresti verest. Kolmkümmend minutit pärast preparaadi süstimist 22 patsiendile sisaldas plasma ainult $9,6 \pm 2,8\%$ manustatud aktiivsusest. 4 ja 24 tunni möödudes langes plasma radioaktiivsus $1,3 \pm 0,7\%$ -lt $0,05 \pm 0,03\%$ -ni.

Uriini eritumine toimus peamiselt esimese 4 tunni vältel ($30,3 \pm 13,5\%$). 12 tunni möödudes oli $35,3 \pm 13,6\%$ manustatud aktiivsusest uriini kaudu eritatud. Väiksem eritus uriini toimus ulatuslike luumetastaasidega patsientidel sõltumata manustatud radiofarmatseutilise preparaadi kogusest.

Biotransformatsioon

Uriiniproovide analüüs näitas radioaktiivsuse kogunemist inertsete kompleksidena.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Sm-EDTMP radiolüüsi produktid näitasid rottidel ja koertel toksilisust neerude suhtes alates tasemest 2,5 mg/kg.

Samaarium (^{153}Sm)-EDTMP annuse korduvmanustamisel koertele ilmnes pärsitud luuüdi ja perifeersete hematoloogiliste näitajate taastumisaja teatav pikenemine võrreldes taastumisega pärast ühekordse annuse manustamist.

Radioaktiivset Sm-EDTMPd ei ole uuritud mutageensuse/kartsinogeensuse suhtes, kuid seoses terapeutilisest ekspositsioonist saadava kiirgusdoosiga tuleb seda vaadelda kui genotoksilise/kartsinogeense riski allikat.

Mitteradioaktiivne Sm-EDTMP ei näidanud mutageenset potentsiaali hulgalistes *in vivo* ja *in vitro* testides. Sarnaseid tulemusi andis ka radiolüüsi jääkidega rikastatud Sm-EDTMP.

Ühes EDTMP kartsinogeense potentsiaali uuringus tekkis rottidel suurte annuste korral osteosarkoom. Genotoksiliste omaduste puudumisel võib neid tulemusi seostada EDTMP kelatiivsete omadustega, mis põhjustavad luuainevahetuse häireid.

Quadramet'i toime kohta paljunemisevõimele ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Üld-EDTMP (EDTMP.H₂O kujul)
Kaltsium-EDTMP naatriumisoolana (Ca kujul)
Üldnaatrium (Na kujul)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

1 päev etiketil näidatud aktiivsuse lähteajast.

Kasutada 6 tunni jooksul pärast sulamist. Pärast sulatamist mitte külmutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Quadramet tarnitakse külmutatult kuivjää sees.
Hoidke sügavkülmutuses temperatuuril -10 °C...-20 °C originaalpakendis.

Säilitamine peab toimuma vastavalt kohalikele seadustele radioaktiivsete ainete käitlemise kohta.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15 ml värvitu Euroopa farmakopöa I tüüpi klaasist viaal, suletud tefloonkattega klorobutüülist/looduslikust kummist korgi ja alumiiniumist keeratava kattega.

Iga viaal sisaldab 1,5 ml (2 GBq kalibreerimisel) kuni 3,1 ml (4 GBq kalibreerimisel) süstelahust.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Radioaktiivsete ravimpreparaatide manustamine on seotud teistele isikutele välisest kiirgusest või uriini-, okse- jne pritsmetega saastumisest tingitud riskiga. Sellepärast tuleb rakendada ettevaatusabinõusid vastavalt kohalikele seadustele.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

(Vt lõik 12 üksikasjalikke juhiseid ravimi valmistamiseks)

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/97/057/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5.veebruar 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. detsember 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

02/2015

11. DOSIMEETRIA

Tabelis 2 on esitatud hinnangulised kiirguse neeldumisdoosid Quadramet'i intravenoossest süstist keskmise täiskasvanud patsiendi jaoks. Dosimeetrilised hinnagud põhinevad kliiniliste biojaotuste uuringutel, kus kasutati kiirgusdooside arvutamiseks Nuklearmeditsiini Ühingu meditsiinilise sisemise kiirgusdoosi (MIRD - Medical Internal Radiation Dose) komitee poolt välja töötatud meetodeid.

Kuna Quadramet eritub koos uriiniga, põhines kiirgusekspositsioon urineerimisintervallil 4,8 tundi. Kiirgusdooside hinnagud luu ja luuüdi jaoks eeldavad, et radioaktiivsus koguneb luude pinnale, mis on kooskõlas Quadramet`iga ravitud patsientidelt võetud luuproovide autoradiogrammidega.

Konkreetsete organite, mis võivad mitte olla ravi sihtorganiteks, kiirgusdoosid võivad olla oluliselt mõjutatud haigusprotsessist tingitud patofüsioloogiliste muutuste poolt. Seda peab arvestama alltoodud informatsiooni kasutamisel.

TABEL 2 : KIIRGUSE NEELDUMISDOOSID

Organ	Neeldumisdoos manustatud aktiivsuse suhtes (mGy/MBq)
aju	0,011
alaneva käärsoole sein	0,010
emakas	0,011
harnääre (tüümus)	0,004
kilpnääre	0,007
kopsud	0,008
kusepõie sein	0,973
lihased	0,007
luupinnad	6,76
magu	0,004
maks	0,005
munandid	0,005
munasarjad	0,008
nahk	0,004
neerud	0,018
neerupealised	0,009
pankreas	0,005
peensool	0,006
põrn	0,004
punane luuüdi	1,54
rindkere	0,003
sapipõis	0,004
südamelihase sein	0,005
üleneva käärsoole sein	0,005
Efektiivne doos (mSv/MBq)	0,307

Selle preparaadi korral on süstitud aktiivsusest 2 590 MBq tulenev efektiivne doos 796 mSv.

Manustatud aktiivsuse 2 590 MBq korral on tüüpiline kiirgusdoos sihtorganile, metastaasidele skeletis, 86,5 Gy ja tüüpilised kiirgusdoosid kriitilistele organitele on: normaalsetele luupindadele 17,5 Gy, punasele luuüdile 4,0 Gy, kusepõie seinale 2,5 Gy, neerudele 0,047 Gy ja munasarjadele 0,021 Gy.

12. RADIOFARMATSEUTILISE PREPARAADI VALMISTAMISE JUHEND

Enne manustamist lasta ravimil toatemperatuuril sulada.

Enne kasutamist kontrollida süstelahust visuaalselt. See peab olema selge, ilma nähtavate osakesteta. Operaator peab lahuse selguse kontrollimisel hoolikalt oma silmi kaitsma.

Vahetult enne manustamist tuleb mõõta toimet annuse kalibraatoriga. Enne Quadramet'i manustamist on vaja kontrollida manustatavat annust ja patsiendi isikuandmeid.

Kiirgusohutuse tagamiseks tuleb patsienti ravida asutuses, millel on nõuetekohane leping lahtiste kiirgusallikate raviotstarbeliseks kasutamiseks. Patsiendil lubatakse lahkuda, kui kokkupuute määrad vastavad kehtivate eeskirjadega ette nähtud ülempiiridele.

Kõik kasutamata jäänud ravimpreparaadid või jäätmematerjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.