

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Quadramet 1,3 GBq/ml šķīdums injekcijai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens mililitrs šķīduma references datumā satur 1,3 GBq samārija (^{153}Sm) leksidronama piecvērtīgā nātrija sāli (*samarium (^{153}Sm) leksidronam pentasodium*); kas atbilst 20–80 µg/ml samārija uz flakonu.

Samārija specifiskā aktivitāte ir aptuveni 16–65 MBq/µg samārija.

Viens flakons references datumā satur 2–4 GBq.

Samārijs-153 izstaro gan vidējas enerģijas beta daļiņas, gan redzamos gamma fotonus, un tam ir periods 46,3 stundas (1,93 dienas). Primārā radiācijas emisija samārijam-153 ir parādīta 1. tabulā.

1. TABULA. SAMĀRIJA-153 GALVENIE RADIĀCIJAS EMISIJAS RĀDĪTĀJI

<u>Radiācija</u>	<u>Enerģija (keV)*</u>	<u>Pārpilnība</u>
Beta	640	30%
Beta	710	50%
Beta	810	20%
Gamma	103	29%

* Beta starojumam parādīta maksimālā enerģija, vidējā beta daļiņu enerģija ir 233 keV.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: nātrijs 8,1 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Tīrs, bezkrāsains vai gaišas dzintara krāsas šķīdums ar pH robežās no 7,0 līdz 8,5.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Quadramet tiek lietots kaulu sāpju mazināšanai pacientiem ar multiplām sāpīgām osteoblastiskām skeleta metastāzēm, kas uzkrāj tehnēciju (^{99m}Tc) iezīmētos bifosfonātus kaulu caurskatē.

Tehnēcija (^{99m}Tc) iezīmēto bifosfonātu uzņēmīgu osteoblastisku metastāžu esamība ir jāapstiprina pirms terapijas.

4.2 Devas un lietošanas veids

Quadramet var ordinēt tikai ārsts, kuram ir pieredze radiofarmaceutisku līdzekļu lietošanā, un pēc pilnas pacienta onkoloģiskās izmeklēšanas, ko veicis kvalificēts speciālists.

Devas

Quadramet ieteicamā deva ir 37 MBq uz kg ķermeņa svara.

Pediatriskā populācija

Quadramet nav ieteicams lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem, jo nav datu par drošību un efektivitāti.

Lietošanas veids

Quadramet ir jāievada lēni intravenozā ceļā caur intravenozu katetru 1 minūtes laikā. Quadramet nav jāatšķaida pirms lietošanas.

Pacienti, kuriem ir atbildes reakcija uz Quadramet, sāpju mazināšanos parasti sajūt nedēļas laikā pēc terapijas. Efekts turpinās no 4 nedēļām līdz 4 mēnešiem. Pacientus, kuri izjūt sāpju samazināšanos, jāiedrošina samazināt opioīdo analgētisko līdzekļu lietošanu.

Atkārtota Quadramet ievadīšana balstās uz individuālu pacienta atbildi uz iepriekšējo ārstēšanu un klīniskajiem simptomiem. Jāievēro minimālais intervāls 8 nedēļas, kas nepieciešamas, lai atjaunotos adekvāta kaulu smadzeņu funkcija.

Dati par atkārtotu devu lietošanas drošību ir ierobežoti un balstās uz preparāta lietošanu līdzietības nolūkā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 12. apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu (etilēn-diamīn-tetrametilēn-fosfonātu (EDTMP) vai līdzīgiem fosfonātiem) vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtnieces (skatīt 4.6 apakšpunktu).
- Pacienti, kuri pēdējo 6 nedēļu laikā saņēmuši ķīmijterapiju vai ķermeņa daļu ārējo staru terapiju.

Quadramet tiek lietots tikai kā paliatīvs līdzeklis un to nedrīkst lietot vienlaicīgi ar mielotoksisku ķīmijterapiju, jo tas var pastiprināt mielotoksicitāti.

To nevajadzētu lietot vienlaicīgi ar citiem bifosfonātiem, ja novērojami traucējumi tehnēcija (^{99m}Tc) iezīmēto bifosfonātu kaulu caurskatē.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja nav klīnisko rādītāju, injicējamā aktivitāte jāpielāgo nieru funkcijai.

Quadramet lietošana netiek rekomendēta pacientiem ar bojātām kaulu smadzeņu funkcionālajām rezervēm iepriekšējās terapijas vai slimības ietekmē, ja vien iespējama terapijas ieguvums neatsver tās risku.

Sakarā ar iespējamo kaulu smadzeņu nomākumu pēc lietošanas, reizi nedēļā nepieciešams kontrolēt asins ainu vismaz 8 nedēļas, sākot ar 2 nedēļu pēc Quadramet ievadīšanas, vai arī līdz atjaunojusies adekvāta kaulu smadzeņu funkcija.

Pacientiem rekomendē pirms injekcijas izdzert (vai ievadīt intravenozi) vismaz 500 ml šķidruma un pēc injekcijas urinēt pēc iespējas biežāk, lai samazinātu radiācijas ietekmi uz urīnpūsli.

Quadramet klīrenss ir ātrs, piesardzību attiecībā uz urīnā izdalīto radioaktivitāti nav nepieciešams ievērot ilgāk par 6-12 stundām pēc ievadīšanas.

Īpaša piesardzība, kā urīnpūšļa katetrizācija, nepieciešama 6 stundas pēc ievadīšanas pacientiem ar urīna nesaturēšanu, lai samazinātu apģērba, gultas veļas un pacienta apkārtējās vides radioaktīvās kontaminācijas risku. Pārējiem pacientiem nepieciešams vismaz 6 stundas urīnu savākt.

Urīnpūšļa katetrizācija nepieciešama pacientiem ar urīnceļu obstrukciju.

Radiofarmaceitiski līdzekļi var tikt saņemti, lietoti un ievadīti tikai speciāli aprīkotās vietās un to veic speciāli apmācītas personas. To parakstīšanu, uzglabāšanu, lietošanu, pārvietošanu un iznīcināšanu nosaka speciāli noteikumi un atbilstošas atļaujas no vietējām atbildīgajām oficiālajām organizācijām. Radiofarmaceitiski līdzekļi jā sagatavo lietošanai saskaņā ar radiācijas drošības, kā arī farmaceitiskās kvalitātes nosacījumiem. Jāievēro nepieciešamie aseptiskās lietošanas noteikumi, saskaņā ar medikamentu Labas Ražošanas Prakses prasībām.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā iespējama papildus ietekme uz kaulu smadzenēm, ārstēšanu nevajadzētu nozīmēt vienlaicīgi ar ķīmijterapiju vai ārējo staru terapiju. Quadramet var lietot sekojoši pēc katras no šīm terapijas metodēm, ļaujot atjaunoties adekvātai kaulu smadzeņu funkcijai.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Quadramet ir kontrindicēts (skatīt apakšpunktu 4.3) grūtniecēm. Grūtniecības iespējamība ir pilnīgi jāizslēdz. Sievietēm reprodūktīvā vecumā ārstēšanas laikā un visā tālākajā kontroles periodā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Nav pieejami klīniskie dati saistībā ar Quadramet izdalīšanos mātes pienā. Tāpēc, ja nepieciešams lietot Quadramet, krūts barošana jāaizstāj ar mākslīgo piebarojumu un atslauktais krūts piens jāiznīcina.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Pacientiem, kuri saņēma Quadramet, novēroja anēmiju un leikocītu, trombocītu daudzuma samazināšanos.

Klīniskajos pētījumos leikocītu un trombocītu skaits samazinājās līdz pat 40-50% no normas 3-5 nedēļas pēc lietošanas un parasti atgriezās sākotnējā līmenī 8 nedēļas pēc terapijas.

Daži pacienti, kam novēroja 3. vai 4. pakāpes hematopoētisko toksicitāti, parasti neilgi pirms terapijas bija saņēmuši ārējo staru terapiju vai ķīmijterapiju, vai viņiem bija strauji progresējoša slimība ar iespējamu kaulu smadzeņu iesaistīšanos.

Informējot par trombocitopēniju pēcreģistrācijas periodā, ziņots arī par atsevišķām intrakraniālās hemorāģijas epizodēm un gadījumiem ar letālu iznākumu.

Neliela daļa pacientu sūdzējās par pārejošu kaulu sāpju pastiprināšanos neilgi pēc injekcijas (uzliesmojuma fenomēns). Tās parasti ir vieglas, pašas izzūd un tās rodas 72 stundas pēc injekcijas. Šādas reakcijas parasti labi reaģē uz analgētiskiem līdzekļiem.

Ir ziņots par tādiem nevēlamām blakusefektiem kā slikta dūša, vemšana, caureja un svīšana.

Pēc Quadramet nozīmēšanas ir ziņots par paaugstinātas jutības izraisītām reakcijām, tajā skaitā arī par retiem anafilaktisku reakciju gadījumiem.

Dažiem pacientiem novēroja muguras smadzeņu/saknīšu kompresiju, diseminēto intravazālo koagulāciju un smadzeņu asinsrites traucējumus. Šie gadījumi varētu būt saistīti ar pacienta slimības attīstību. Ja ir spinālas metastāzes kakla-muguras līmenī, nevar izslēgt muguras smadzeņu kompresijas paaugstinātu risku.

Radiācijas deva no terapeitiskās iedarbības var radīt augstāku vēža un mutāciju biežuma risku. Visos gadījumos ir nepieciešams pārliecināties, ka radiācijas risks ir mazāks nekā pašas slimības risks.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot:

Zāļu valsts aģentūra
Jersikas iela 15
Rīga, LV 1003
Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9 Pārdozēšana

Preparātu lietot drīkst tikai kvalificēts personāls atbilstošās vietās. Tādējādi farmakoloģiskās pārdozēšanas iespēja ir neievērojama.

Paredzamais risks ir saistīts ar netīšu papildus radioaktivitātes ievadīšanu. Radiācijas devu organismam var ierobežot, veicinot diurēzi un biežu urināciju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dažādi radiofarmaceitiskie līdzekļi sāpju remdēšanai.

ATĶ kods: V10BX02

Darbības mehānisms

Quadramet piemīt afinitāte pret skeleta audiem un tas koncentrējas kaulu apmaiņas zonās ciešā saistībā ar hidroksiapatītiem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumi ar žurkām rāda, ka Quadramet ātri izdalās no asinīm un lokalizējas kaulu matricas veidošanās vietās, īpaši slānī, kur notiek osteoīdu mineralizācija.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Klīniskajos pētījumos, kur izmantotas plaknes attēla tehnikas, Quadramet uzkrājas ar bojājums-normāls kauls indeksu aptuveni 5 un bojājums-mīkstie audi indeksu aptuveni 6. Tādējādi metastāžu apvidū var uzkrāties ievērojami lielāks Quadramet daudzums kā apkārtējos veselajos kaulos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Kopējais skeletā uzņemtais Quadramet daudzums pētījumā, kurā iesaistīti 453 pacienti ar dažādām primārā audzēja lokalizācijām bija $65,5 \pm 15,5\%$ no ievadītās aktivitātes. Novēroja pozitīvu korelāciju starp uzņemto daudzumu kaulos un metastāžu skaitu. Pretēji tam, kaulos uzkrātais daudzums bija apgriezti proporcionāls plazmas radioaktivitātei pēc 30 minūtēm.

Eliminācija

Pacientiem Quadramet ātri izvadās no asinīm. 30 minūtes pēc vielas injekcijas 22 pacientiem tikai $9,6 \pm 2,8\%$ ievadītās aktivitātes bija saglabājusies plazmā. Pēc 4 un 24 stundām plazmas radioaktivitāte bija samazinājusies no $1,3 \pm 0,7\%$ līdz $0,05 \pm 0,03\%$.

Urīna ekskēcija galvenokārt notika pirmo 4 stundu laikā ($30,3 \pm 13,5\%$). Pēc 12 stundām $35,3 \pm 13,6\%$ ievadītās aktivitātes bija izvadīta ar urīnu. Mazāku urīna ekskēciju novēroja pacientiem ar masīvākām kaulu metastāzēm, neatkarīgi no ievadītā radiofarmaceitiskā līdzekļa daudzuma.

Biotransformācija

Urīna paraugu analīzēs radioaktivitāti konstatēja neskartu kompleksu veidā.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Sm-EDTMP radiolīzes produkti uzrāda nieru toksicitāti žurkām un suņiem, ja deva pārsniedz 2,5 mg/kg.

Pēc atkārtotas samārija (^{153}Sm)-EDTMP devas ievadīšanas suņiem kaulu smadzeņu nomākuma un perifēro hematoloģisko parametru atjaunošanās noritēja nedaudz ilgāk, salīdzinot ar vienreizējas devas lietošanu.

Radioaktīvais Sm-EDTMP netika pārbaudīts uz mutagenitāti/kancerogenitāti, bet ņemot vērā radiācijas devas, ko rada terapeitiskā iedarbība, būtu jāuzskata, ka pastāv genotoksisks/kancerogēns risks.

Neradioaktīvais Sm-EDTMP neradīja mutagēnu potenciālu vairākos *in vivo* un *in vitro* testos. Tādus pašus rezultātus novēroja ar Sm-EDTMP, kas bagātināts ar radiolīzes sabrukšanas produktiem.

Kanceroģenēzes potenciāla pētījumā ar EDTMP žurkām pie augstām devām novēroja osteosarkomu veidošanos. Tā kā nenovēro genotoksiskas īpašības, šos efektus varētu izskaidrot ar EDTMP īpašībām, kas rada kaulu vielmaiņas traucējumus.

Netika veikti pētījumi, lai novērtētu Quadramet ietekmi uz reproduktivitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kopējais EDTMP (kā EDTMP.H₂O)
Kalcija-EDTMP nātrija sāls (kā Ca)
Kopējais nātrijs (kā Na)
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

1 diena pēc uz etiķetes atzīmētā fiksētās aktivitātes laika.

Izlietot 6 stundu laikā pēc atsaldēšanas. Pēc atsaldēšanas atkārtoti nesasaldēt.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Quadramet tiek piegādāts sasaldēts uz sausā ledus.
Uzglabāt saldētavā -10°C līdz -20°C oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāšanas nosacījumiem jāatbilst vietējām prasībām par radioaktīvo vielu uzglabāšanu.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

15 ml bezkrāsaina Eiropas Farmakopejas I klases stikla flakons, kas noslēgts ar teflonu pārklātu hlorobutil/dabīgās gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noņemamu virsmu.

Katrs flakons satur 1,5 ml (2 GBq pie kalibrēšanas) līdz 3,1 ml (4 GBq pie kalibrēšanas) šķīduma injekcijām.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Radiofarmaceitisku līdzekļu lietošana rada risku citām personām no ārējās radiācijas vai kontakta ar urīnu, vāmekļiem u.c. Jāievēro pretradiācijas aizsardzības pasākumi saskaņā ar vietējo likumdošanu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

(Sīkākus norādījumus par zāļu sagatavošanu lietošanai skatīt 12. apakšpunktā)

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/97/057/001

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 5. februāris 1998. gads.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 12. decembris 2007. gads.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2015

11. DOZIMETRIJA

Paredzamās absorbētās radiācijas devas caurmēra pieaugušam pacientam pēc Quadramet intravenozas injekcijas ir parādītas 2. tabulā. Dozimetrijas rezultāti balstās uz klīniskiem bioizkliedes pētījumiem, lietojot metodes, kuras Kodolmedicīnas asociācijas Medicīnas iekšējās radiācijas devu (*Medical Internal Radiation Dose - MIRD*) komiteja izveidojusi radiācijas devu aprēķināšanai.

Tā kā Quadramet izdalās ar urīnu, radiācijas ekspozīcija balstījās uz urinācijas intervālu 4,8 stundas. Kauliem un kaulu smadzenēm paredzamā radiācijas deva noteikta, pieņemot, ka radioaktivitāte uzkrājas kaulu virsmās, par ko liecina autoradiogrammas no pacientu kaulu paraugiem, kuri saņem Quadramet.

Radiācijas devas atsevišķiem orgāniem, kas nav terapijas mērķa orgāni, var ievērojami ietekmēt slimības procesa radītās patofizioloģiskajās izmaiņas. Tas būtu jāņem vērā, lietojot sekojošo informāciju:

2. TABULA. ABSORBĒTĀS RADIĀCIJAS DEVAS	
Orgāns	Absorbētā deva uz injicēto aktivitāti (mGy/MBq)
Virsnieres	0,009
Smadzenes	0,011
Krūšu kurvis	0,003
Žultspūslis	0,004
Ascendējošās zarnas sieniņa	0,005
Descendējošās zarnas sieniņa	0,010
Tievās zarnas	0,006
Miokarda sieniņa	0,005
Nieres	0,018
Aknas	0,005
Plaušas	0,008
Muskuļi	0,007
Olnīcas	0,008
Aizkuņģa dziedzeris	0,005
Sarkanās kaulu smadzenes	1,54
Kaulu virsma	6,76
Āda	0,004
Liesa	0,004
Kuņģis	0,004
Sēklinieki	0,005
Tīmus	0,004
Vairogdziedzeris	0,007
Urīnpūšļa sieniņa	0,973
Dzemde	0,011
Efektīvā deva (mSv/MBq)	0,307

Šim preparātam iegūtā efektīvā deva pēc injicētās 2 590 MBq aktivitātes ir 796 mSv.

Injicētajai 2 590 MBq devai tipiskā radiācijas deva mērķa orgānā, kaulu metastāzēs, ir 86,5 Gy un tipiskā radiācijas deva kritiskajiem orgāniem ir: vesela kaulu virsma 17,5 Gy, sarkanās kaulu smadzenes 4,0 Gy, urīnpūšļa sieniņa 2,5 Gy, nieres 0,047 Gy un olnīcas 0,021 Gy.

12. NORĀDĪJUMI PAR RADIOFARMACEITISKO ZĀĻU SAGATAVOŠANU

Pirms lietošanas ļaujiet preparātam atkust istabas temperatūrā.

Šķīdums injekcijām pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Tam jābūt dzidram, bez nosēdumiem. Pārbaudot šķīduma dzidrumu, ar pienācīgu piesardzību jāaizsargā acis.

Aktivitāte ir jānosaka ar devas kalibratoru tieši pirms ievadīšanas. Pirms Quadramet lietošanas obligāti jāpārbauda ievadāmās devas atbilstība un jāveic pacienta identifikācija.

Radioloģiskās drošības nolūkos pacienti jāārstē ēkās, kas pienācīgi aprīkotas neizolētu radioaktīvu materiālu izmantošanai ārstniecības vajadzībām. Pacientus izraksta, kad radioaktīvā starojuma intensitātes rādītāji atbilst spēkā esošajos noteikumos norādītajām normām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē lapā <http://www.ema.europa.eu>.