

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Quadramet 1,3 GBq/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kalibravimo metu kiekviename tirpalo ml yra 1,3 GBq Samario (^{153}Sm) leksidronamo natrio druskos tirpalo (atitinka 20 - 80 $\mu\text{g/ml}$ samario buteliuke).

Samario specifinis aktyvumas yra apytiksliai 16-65 MBq/ μg samario.

Kalibravimo dieną kiekviename buteliuke yra 2 - 4 GBq.

Samaris-153 spinduliuoja vidutinės energijos beta daleles ir vaizdą kuriantį gama fotoną, jo periodas yra 46,3 valandos arba 1,93 dienos. Pagrindiniai samario-153 radiacinės emisijos duomenys pateikti 1 lentelėje.

1 LENTELĖ: PAGRINDINIAI SAMARIO-153 RADIACINĖS EMISIJOS DUOMENYS

<u>Radiacija</u>	<u>Energija (keV)*</u>	<u>Kiekis procentais</u>
Beta	640	30 %
Beta	710	50 %
Beta	810	20 %
Gama	103	29 %

* Nurodytos maksimalios beta spinduliavimo energijos vertės, vidutinė beta dalelių energija yra 233 keV.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: natris 8,1 mg/ml.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis – šviesio gintaro spalvos, o pH reikšmė svyruoja tarp 7,0 ir 8,5.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Quadramet skiriamas kaulų skausmui lengvinti pacientams, kurių skelete, skenuojant kaulus, matoma daug osteoblastinių, techneciu (^{99m}Tc) žymėtus bifosfonatus absorbuojančių skausmingų metastazių.

Prieš gydymą būtina įsitikinti, kad yra techneciu (^{99m}Tc) žymėtus bifosfonatus absorbuojančių osteoblastinių metastazių.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Quadramet, atsižvelgdamas į kvalifikuoto onkologo ligonio būklės įvertinimą, gali skirti tik radiofarmacinių preparatų vartojimo patirtį turintis medikas.

Dozavimas

Rekomenduojama Quadramet dozė yra 37 MBq/kg kūno svorio.

Vaikų populiacija

Quadramet nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų, nes duomenų apie saugumą ir nepakanka.

Vartojimo metodas

Quadramet turi būti lėtai, per 1 minutę, suleidžiamas per intraveninę lašelinę sistemą. Prieš vartojimą Quadramet skiesti negalima.

Reaguojantiems į Quadramet pacientams skausmas paprastai sumažėja po 1 gydymo savaitės. Skausmo sumažėjimas gali trukti nuo 4 savaitių iki 4 mėnesių. Pacientai, kuriems skausmas susilpnėja, gali mažiau vartoti analgetikų, kurių sudėtyje yra opio alkaloidų.

Pakartotinai Quadramet skiriama, atsižvelgus į klinikinius simptomus ir ankstesnio gydymo individualų poveikį pacientui. Kaulų čiulpų funkcijai pakankamai atsistatyti turi būti daroma minimali 8 savaitių pertrauka.

Duomenys apie pakartotinio dozavimo saugumą yra riboti, gauti vartojant labdarai skirto preparato.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 12 skyriuje

4.3 Kontraindikacijos

Quadramet vartoti negalima:

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai (metileno diamino tetrametilenfosfonatas (EDTMP) arba panašioms fosfoniniams junginiams) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- nėščioms moterims (žr. 4.6 skyrių);
- pacientams, kuriems per pastarąsias 6 savaites buvo daryta chemoterapija ar vienos kūno pusės išorinė radioterapija.

Quadramet vartojama tik kaip lengvinančios ligos reiškinius priemonės ir neturėtų būti vartojama kartu su kaulų čiulpus nuodijančia chemoterapija, nes dėl to gali stiprėti toksinis poveikis kaulų čiulpams.

Quadramet negalima vartoti kartu su kitais bifosfonatais, jei kaulų skenavimu nustatyta jo interferencija su techneciu (^{99m}Tc) žymėtu bifosfonatu.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Trūkstant klinikinių duomenų, suleista dozė turi atitikti inkstų funkciją.

Quadramet nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems dėl ankstesnio gydymo kitais vaistais arba dėl ankstesnių ligų yra sumažėję kaulų čiulpų ištekliai, išskyrus tuos atvejus, jei tokio gydymo teikiama nauda yra didesnė už daromą žalą.

Pavartojus preparato, dėl galimo kaulų čiulpų nuslopinimo, kiekvieną savaitę (ne mažiau kaip 8 savaites arba iki pakankamos kaulų čiulpų funkcijos atstatymo) turi būti tiriamas kraujas. Pradėti tirti reikia praėjus 2 savaitėms po Quadramet vartojimo.

Šlapimo pūslei radiacijos daromam poveikiui silpninti, pacientas prieš injekciją turi išgerti (arba jam į veną injekuota) mažiausiai 500 ml skysčio, o po injekcijos - kaip galima dažniau tuštintis.

Esant greitam Quadramet klirensui, atsargumo priemonių, susijusių su šlapime esančio radioaktyvumo šalinimu, praėjus 6 - 12 valandų po preparato injekcijos, imtis nereikia.

Šlapimo nelaikantiems pacientams specialias atsargumo priemones, tokias kaip šlapimo pūslės kateterizavimas, norint sumažinti drabužių, patalynės ir paciento aplinkos radioaktyvaus užteršimo pavojų, po preparato vartojimo reikia taikyti šešias valandas. Kitų pacientų šlapimą reikia rinkti mažiausiai šešias (6) valandas.

Pacientus, kuriems yra šlapimo nepraeinamumas, reikia kateterizuoti.

Radiofarmacinius preparatus gauti, naudoti ir skirti gali tik įgaliojami asmenys tam tikslui skirtoje klinikinėje aplinkoje. Jų gavimą, laikymą, vartojimą, gabenimą ir atliekų naikinimą nustato vietinių atsakingų organizacijų parengtos taisyklės ir išduotos licencijos.

Radiofarmaciniai preparatai turi būti ruošiami laikantis spinduliavimo saugumo ir farmacinės kokybės reikalavimų. Būtina imtis vaistų geros gamybos praktikos reikalavimus tenkinančių sterilumo priemonių.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dėl preparato galimo papildomo poveikio kaulų čiulpams, gydymas juo netaikomas kartu su chemoterapija ar išorine spinduline terapija. Quadramet gali būti gydoma vėliau, po bet kurių minėtų gydymo būdų, kai kaulų čiulpai pakankamai atsistato.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Quadramet nėštumo metu gydyti negalima (žr. 4.3). Kad moteris ne nėščia, turi būti nustatyta tvirtai. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir visą stebėjimo laikotarpį.

Žindymas

Ar Quadramet išsiskiria į moters pieną, klinikinių duomenų nėra, todėl jei nusprendžiama, kad Quadramet vartojimas yra būtinas, maitinimą krūtimi reikia pakeisti maitinimu dirbtiniais mišiniais, o nutrauktą pieną išpilti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Ligoniams, vartojusiems Quadramet, sumažėjo leukocitų bei trombocitų kiekis, atsirado anemija.

Klinikinių tyrimų metu, praėjus 3 - 5 savaitėms po preparato dozės, leukocitų ir trombocitų kiekis didžiausio jo sumažėjimo metu prilygo maždaug 40 % - 50 % pradinio kiekio. Prieš gydymą buvęs jų kiekis paprastai atsinaujindavo praėjus 8 savaitėms po gydymo.

Keliems ligoniams, kurie patyrė 3 ar 4 laipsnio toksinį preparato poveikį kraujodarai, dažniausiai buvo taikytas išorinis gydymas spinduliais arba jie sirgo sparčiai progresuojančia liga, kuri tikriausiai pažeidė kaulų čiulpus.

Vaistui patekus į rinką gauti pranešimai apie trombocitopeniją, iš jų buvo atskirti pranešimai apie intrakranijines kraujosruvas ir mirtinus atvejus.

Nedideliame ligonių skaičiui tuoj po injekcijos trumpam padidėjo kaulų skausmas (ūminė reakcija). Skausmas po injekcijos atsiradavo 72 valandų laikotarpiu, jis paprastai būdavo švelnus ir išnykdavo savaime. Tokios reakcijos paprastai išgydomos analgetikais.

Buvo registruotos tokios nepageidaujamos vaisto reakcijos kaip pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir prakaitavimas.

Quadramet suleidus, buvo padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant retai pasireiškusią anafilaksinę reakciją, atvejų.

Keliems ligoniams atsirado stuburo smegenų ir(ar) šaknelių spaudimo simptomų, išsėtinė intravaskulinė koaguliacija ir cerebravaskulinių sutrikimų. Šių simptomų atsiradimą galima sieti su paciento ligos raida. Jei metastazės yra stuburo smegenų kaklo ir krūtinės srityje, negalima atmesti padidėjusios stuburo smegenų spaudimo rizikos.

Terapijos metu gaunama radiacijos dozė gali būti dažnesnio vėžio ir mutacijų priežastimi. Visais atvejais būtina įsitikinti, kad radiacijos keliamas pavojus yra mažesnis negu ligos.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi:

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos
Tel.: 8 800 73568

El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt

Pranešimo forma pildymui internetu: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist>

Pranešimo forma skelbiama: <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>

4.9 Perdozavimas

Preparato gali skirti tik kvalifikuoti gydymo įstaigos darbuotojai, todėl farmakologinio perdozavimo tikimybė yra nedidelė.

Tikėtina rizika siejama su neapdairiu per didelio radioaktyvumo naudojimu. Kūno gaunama radiacijos dozė gali būti ribojama skatinant šlapimo išsiskyrimą pro inkstus ir dažniau šlapinantis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - įvairūs skausmą mažinantys radiofarmaciniai preparatai.
ATC kodas - V10BX02

Veikimo mechanizmas

Quadramet yra giminingas skeleto audiniams. Glaudžiai susijungęs su hidroksiapatitais jis kaupiasi kaulų regeneracijos srityse.

Farmakodinaminis poveikis

Žiurkių tyrimais parodyta, kad Quadramet buvimo vieta – kaulo tarpląstelinės medžiagos (matricos) augimo sritis, ypač mineralizuojamų osteoidų sluoksnis. Iš kraujo jis pašalinamas greitai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikiniais tyrimais, kurių metu buvo naudojama plokštuminė vaizdavimo technika, parodyta, kad Quadramet pažeistame ir normaliam kaulė kaupiasi maždaug santykiu 5, o pažeistame ir minkštame audinyje maždaug santykiu 6. Vadinasi, metastazėje susikaupia žymiai didesni Quadramet kiekiai negu aplinkiniame normaliam kaulo audinyje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Ištyrus 453 pacientus, kurių organizme buvo įvairių pirminių piktybinių navikų, nustatyta, kad skeletas pasisavino iš viso $65,5 \pm 15,5$ % suvartoto Quadramet radioaktyvumo. Tarp skeleto pasisavinto radioaktyvumo ir metastazių skaičiaus nustatyta teigiama priklausomybė. Priešingai, skeleto pasisavintas radioaktyvumo kiekis ir plazmoje esantis radioaktyvumo kiekis po 30 minučių buvo atvirkščiai proporcingi.

Eliminacija

Quadramet iš ligonių kraujo pašalinamas greitai. Praėjus trisdešimčiai minučių po preparato injekcijos 22 ligoniams, plazmoje liko tik $9,6 \pm 2,8$ % vartoto radioaktyvumo. Praėjus 4 valandoms plazmoje radioaktyvumo buvo $1,3 \pm 0,7$ %, o po 24 val. jo kiekis buvo sumažėjęs iki $0,05 \pm 0,03$ %.

Išsiskyrimas su šlapimu daugiausia vyksta pirmomis 4 valandomis ($30,3 \pm 13,5$ %). Per 12 valandų į šlapimą išsiskyrė $35,3 \pm 13,6$ % suvartoto radioaktyvumo. Nepriklausomai nuo suvartoto radiofarmacinio preparato kiekio su šlapimu jo išsiskyrė mažiau iš tų ligonių organizmo, kurių kauluose buvo didelių metastazių.

Biotransformacija

Šlapimo pavyzdžių analizė parodė, kad radioaktyvus preparato kompleksas nesuiro.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nustatyta, kad Sm-EDTMP radiolizės produktų toksinis poveikis žiurkių ir šunų inkstams atsiranda tada, kai jų kiekis viršija 2,5 mg/kg kūno svorio.

Pakartotinis samario [^{53}Sm] EDTMP dozės skyrimas šunims parodė, kad šiuo atveju nuslopintiems kaulų čiulpų periferiniams hematologiniams parametrams atsistatyti, palyginti su atsistatymu po vienos dozės, reikia truputį daugiau laiko.

Radioaktyvus Sm-EDTMP mutageniškumas ir kancerogeniškumas neištirti, tačiau dėl gydymo metu jo išspinduliuojamos radiacijos dozės, jis turi būti laikomas keliančiu genotoksinį ir(ar) kancerogeninį pavojų.

Neradioaktyvus Sm-EDTMP mutageninio poveikio, atliekant testų *in vivo* ir *in vitro* rinkinį, nedarė. Tokie patys rezultatai buvo gauti ir vatojant radiolizės produktų prisodrintą Sm-EDTMP.

Tiriant EDTMP kancerogeninio poveikio galimumą, piktybinių kaulo navikų (osteosarkomų) atsirado, jei buvo skiriamos didelės dozės. Nenustačius genotoksinių savybių, šis poveikis gali būti priskirtas kaulo metabolizmo sutrikimus sukeliančioms EDTMP chelatinėms savybėms.

Tyrimai Quadramet poveikiui dauginimuisi įvertinti neatlikti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bendras EDRMP (kaip EDTMP H₂O)
Kalcio EDTMP natrio druska (kaip Ca)
Bendras natriis (kaip Na)
Injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

1 diena nuo etiketėje išspausdinto kalibravimo laiko.

Atšildytas tinka vartoti 6 valandas. Atšildyto užšaldyti negalima.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Quadramet tiekiamas užšaldytas sausame lede.
Laikyti šaldiklyje -10 °C – -20 °C temperatūroje, originalioje pakuotėje.

Laikymas turi atitikti vietines radioaktyvių medžiagų laikymo taisykles.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Europos farmakopėjos bespalvio I tipo stiklo pūstas 15 ml buteliukas, užkimštas teflonu dengtu chlorobutilo ir natūralios gumos kamščiu, kuris uždengtas pakeliamu aliuminio gaubteliu.

Kiekviename buteliuke yra 1,5 ml (kalibravimo metu 2 GBq) - 3,1 ml (kalibravimo metu 4 GBq) injekcinio tirpalo.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kitiems asmenims radiofarmaciniai preparatai pavojingi dėl radiacijos į aplinką, aplinkos užteršimo radioaktyviu šlapimu, vėmalais ir t.t., todėl nacionalinių saugumo taisyklių laikytis būtina.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

(Išsamias instrukcijas, kaip paruošti produktą, galite rasti 12 skyriuje)

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/97/057/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 1998 m. vasario 05 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2007 m. gruodžio 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

02/2015

11 DOZIMETRIJA

2 lentelėje pateiktos po intraveninės Quadramet injekcijos vidutinio suaugusio paciento organų absorbuotos radiacijos dozės. Dozimetrijos apskaičiavimai pagrįsti klinikiniais biologinio pasiskirstymo tyrimo metodais, sukurtais Branduolinės medicinos draugijos Medicininės vidinės radiacijos dozės (MIRD) komiteto radiacijos dozės apskaičiavimui.

Kadangi Quadramet šalinamas su šlapimu, radiacijos poveikio trukmei vertinti pasirinktas 4,8 valandos šlapimo išsiskyrimo intervalas. Apskaičiuotos kaulų ir čiulpų radiacijos dozės leidžia manyti, kad radioaktyvumas kaupiasi kaulų paviršiuje, kas derinasi su paimtų iš pacientų, vartojusių Quadramet, kaulų pavyzdžių autoradiogramose matomu vaizdu.

Specifinių organų, kurie gali ir nebūti gydymo tikslu, radiacijos dozę gali žymiai paveikti ligos metu atsiradę patofiziologiniai pokyčiai. Į tai turi būti atsižvelgta naudojantis 2 lentelėje pateikta informacija.

2 LENTELĖ. ABSORBUOTOS RADIACIJOS DOZĖS	
Organas	Absorbuota injekto radioaktyvumo dozė (mGy/MBq)
Antinksčiai	0,009
Blūžnis	0,004
Gimda	0,011
Inkstai	0,018
Kasa	0,005
Kaulų paviršius	6,76
Kepenys	0,005
Kiaušidės	0,008
Krūtinė	0,003
Kylančios storosios žarnos sienelė	0,005
Miokardo sienelė	0,005
Nusileidžiančios storosios žarnos sienelė	0,010
Oda	0,004
Plaučiai	0,008
Plonasis žarnynas	0,006
Raudonieji kaulų čiulpai	1,54
Raumenys	0,007
Sėklidės	0,005
Skrandis	0,004
Skydliaukė	0,007
Šlapimo pūslės sienelė	0,973
Smegenys	0,011
Tulžies pūslė	0,004
Užkrūtis	0,004
Efektyvi dozė (mSv/MBq)	0,307

Šio preparato efektyvi dozė, suleidus 2 590 MBq radioaktyvumo dozę, yra 796 mSv.

Injekavus 2 590 MBq radioaktyvumo, tipiška radiacijos dozė, kurią gauna skeleto metastazės, yra 86,5 Gy, tuo tarpu tipinės radiacijos dozės, kurias gauna svarbūs organai yra: normalus kaulų paviršius - 17,5 Gy, raudonieji kaulų čiulpai - 4,0 Gy, šlapimo pūslės sienelė - 2,5 Gy, inkstai - 0,047 Gy ir kiaušidės - 0,021 Gy.

12. RADIOFARMACINIŲ PREPARATŲ RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartojimą leiskite preparatui atšilti iki kambario temperatūros.

Prieš vartojimą tirpalą injekcijoms būtina apžiūrėti. Jis turi būti skaidrus, be jokių krislelių. Operatorius, tikrindamas tirpalo skaidrumą, turi saugotis, kad tirpalo nepatektų į akis.

Radioaktyvumą dozės kalibratoriumi būtina išmatuoti prieš pat vartojimą. Prieš vartojant Quadramet, būtina patikslinti skiriamą dozę ir paciento tapatybę.

Dėl radiacinės saugos priežasčių, pacientą reikia gydyti esant sąlygoms su atitinkamu sutikimu terapiniam nesandarių radioaktyvių šaltinių naudojimui. Jis/ji iš šios patalpos išleidžiami, kai radiacijos lygis sumažėja iki galiojančiose taisyklėse numatyto dydžio.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>