

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**1. NÁZOV LIEKU**

Quadramet 1,3 GBq/mL injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 1,3 GBq lexidronátu sodno samaritého (^{153}Sm) k dátumu referencie

(zodpovedá 20–80 µg/ml samária na 1 injekčnú liekovku)

Špecifická aktivita samária je asi 16–65 MBq/µg samária.

Každá injekčná liekovka obsahuje 2–4 GBq k dátumu referencie.

Samárium-153 vysiela častice beta so strednou energiou, ako aj zobraziteľný fotón gama, a má polčas rozpadu 46,3 hodín (1,93 dňa). Primárne emisie žiarenia samária-153 sú uvedené v Tabuľke 1.

TABUĽKA 1 : ÚDAJE O PRIMÁRNEJ EMISII ŽIARENIA U SAMÁRIA-153

<u>Žiarenie</u>	<u>Energia (keV)*</u>	<u>Zastúpenie</u>
Beta	640	30 %
Beta	710	50 %
Beta	810	20 %
Gama	103	29 %

* V emisiách beta sú uvedené maximálne energie, priemerná energia častíc beta je 233 keV.

Pomocná látka so známym účinkom: sodík 8,1°mg/mL.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry bezfarebný až slabojantárový roztok s pH v rozpätí medzi 7,0 až 8,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Quadramet je určený na zmiernenie bolesti v kostiach u pacientov s mnohopočetnými bolestivými osteoblastovými metastázami skeletu, ktoré pri skenovaní kostí vychytávajú technécium (^{99m}Tc) označené bisfosfonáty.

Pred liečbou sa má potvrdiť prítomnosť osteoblastových metastáz, ktoré vychytávajú technécium (^{99m}Tc) označené bisfosfonáty,.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Quadramet smie podávať iba lekár so skúsenosťami s používaním rádiofarmák a po kompletnom onkologickom vyšetrení pacienta kvalifikovanými lekármi.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Quadramet je 37 MBq na kg telesnej hmotnosti.

Deti a dospievajúci

Užívanie lieku Quadramet sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov vzhľadom na chýbajúce údaje o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podania

Quadramet sa podáva pomaly intravenózne pomocou intravenózneho katétra po dobu jednej minúty. Quadramet sa pred použitím nesmie riediť.

Pacienti, ktorí na Quadramet reagujú, zvyčajne pociťujú počiatok zmiernenia bolesti 1 týždeň po liečbe. Zmiernenie bolesti môže pretrvávať 4 týždne až 4 mesiace. Pacientom, ktorí pociťujú zmiernenie bolesti, možno odporučiť, aby obmedzili používanie opioidných analgetík.

Opakované podávanie lieku Quadramet by malo vychádzať z odpovede jednotlivých pacientov na predchádzajúcu liečbu a z klinických príznakov. Treba dodržiavať minimálny interval 8 týždňov pod podmienkou obnovy primeraného fungovania kostnej drene.

Údaje o bezpečnosti opakovaného dávkovania sú obmedzené a zakladajú sa na citlivom používaní prípravku.

Pokyny k príprave lieku pred podaním, pozri časť 12.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo (etyléndiamintetrametylénfosfonát (EDTMP) alebo podobné fosfonáty) alebo na niektorú z pomocných látok, ktorých zoznam je uvedený v časti 6.1.
- U tehotných žien (pozri časť 4.6).
- U pacientov, ktorí v predchádzajúcom období 6 týždňov absolvovali chemoterapiu alebo externú radiačnú terapiu na polovici tela.

Quadramet sa používa iba ako paliatívny liek a nesmie sa používať súbežne s myelotoxickou chemoterapiou, pretože sa tým môže zvýšiť myelotoxicita.

Súbežne s inými bisfosfonátmi sa nesmie používať v prípade, že sa pri skenovaní kostí bisfosfonátmi označenými technéciom (^{99m}Tc) zobrazuje interferencia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri nedostatku klinických údajov je potrebné injektovanú aktivitu prispôbiť funkcii obličiek.

Použitie lieku Quadramet u pacientov s dokázaným znížením zásob kostnej drene z predchádzajúcej terapie alebo výskytu choroby sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos terapie neprevyšuje jej riziká.

Vzhľadom na možnú supresiu kostnej drene po podaní je potrebné týždenne sledovať krvný obraz po dobu najmenej 8 týždňov, počínajúc 2 týždne po podaní lieku Quadramet, alebo do obnovy primeraného fungovania kostnej drene.

Pacientovi treba odporučiť, aby pred injekciou požil (alebo prijal vnútrožilovým podaním) minimálne 500 ml tekutín, a aby po injekcii močil čo najčastejšie, aby sa znížila radiačná záťaž močového mechúra.

Klírens lieku Quadramet je rýchly, po 6-12 hodinách od podania nie je potrebné prijímať opatrenia týkajúce sa rádioaktivity vylučovanej močom.

Zvláštne opatrenie, ako je cievkovanie močového mechúra, je potrebné po podaní inkontinentným pacientom urobiť v priebehu šiestich hodín, aby sa minimalizovalo riziko rádioaktívneho zamorenia odevu, posteľnej bielizne a pacientovho prostredia. Ostatným pacientov treba zhromažďovať moč najmenej šesť (6) hodín.

Cievkovanie močového mechúra treba urobiť u pacientov s obštrukciami močenia.

Rádiofarmaká môžu prijímať, používať a podávať iba oprávnené osoby v určených klinických zariadeniach. Ich príjem, uchovávanie, preprava a likvidácia podlieha predpisom a príslušným povoleniam od miestnych kompetentných oficiálnych orgánov.

Rádiofarmaká musí používateľ pripravovať spôsobom, ktorý vyhovuje požiadavkám na radiačnú bezpečnosť a na farmaceutickú kvalitu. V súlade s požiadavkami správnej výrobnjej praxe pre lieky je nevyhnutné prijať príslušné aseptické opatrenia na zabezpečenie asepsy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na potenciálne aditívne účinky na kostnú dreň liečba nesmie prebiehať súbežne s chemoterapiou alebo radiačnou terapiou z externého žiariča. Quadramet možno podávať následne po ktoromkoľvek z týchto druhov liečby, keď sa umožní primeraná obnova drene.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Quadramet je kontraindikovaný (pozri 4.3) počas gravidity. Možnosť tehotenstva treba striktne vylúčiť. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby, a ešte v celom období sledovania.

Dojčenie

Neexistujú žiadne dostupné údaje týkajúce sa vylučovania lieku Quadramet do ľudského mlieka. Ak je teda podávanie lieku Quadramet považované za nevyhnutné, treba dojčenie nahradiť umelou výživou a odstrekované mlieko odstrániť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

U pacientov, ktorí dostávajú Quadramet, sa pozoroval pokles počtu bielych krviniek a doštičiek, a anémia.

Pri klinických skúškach po 3 až 5 týždňoch od podania dávky klesol počet bielych krviniek a doštičiek na spodnú hranicu asi 40 až 50 % pôvodnej hodnoty, a zvyčajne sa do 8 týždňov po liečbe vrátil na úroveň pred liečbou.

Niekoľko pacientov, u ktorých sa prejavila hematopoetická toxicita 3. alebo 4. stupňa, buď nedávno absolvovalo radiačnú terapiu z externého žiariča alebo chemoterapiu, alebo mali rýchle postupujúcu chorobu s možným postihnutím kostnej drene.

Správy o trombocytopénii po uvedení lieku na trh zahŕňali ojedinelé hlásenia o vnútrolebečnom krvácaní a prípady, ktorých dôsledky boli fatálne.

Malý počet pacientov hlásil prechodné zhoršenie bolesti v kostiach krátko po injekcii (recidíva). Táto bolesť je zvyčajne mierna a spontánne ustupuje, a vyskytuje sa do 72 hodín po injekcii. Takéto prejavy zvyčajne odpovedajú na analgetiká.

Boli hlásené nežiaduce účinky ako nevoľnosť, vracanie, hnačka a potenie.

Po podaní preparátu Quadramet boli zaznamenané hypersenzitívne reakcie vrátane zriedkavých prípadov anafylaktických reakcií.

U niekoľkých pacientov došlo k stlačeniu miechy/nervových koreňov, rozptýlenej intravazálnej koagulácii a cerebrovaskulárnym príhodám. Výskyt týchto príhod možno spájať s vývojom pacientovej choroby. Pri miechových metastázach na cervikodorzálny úrovni sa nedá vylúčiť zvýšené riziko stlačenia miechy.

Dávka ožiarovania vyplývajúca z terapeutického pôsobenia môže viesť k vyššiemu výskytu rakoviny a mutácií. Vo všetkých prípadoch je nevyhnutné zabezpečiť, aby riziká z ožiarovania boli nižšie než zo samotnej choroby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Prípravok môže podávať iba kvalifikovaný personál v poverených zariadeniach. Možnosť farmakologického predávkovania je teda veľmi malá.

Riziká, ktoré sa dajú očakávať, sa spájajú s neúmyselným podaním nadmernej rádioaktivity. Dávku ožiarenia tela možno obmedziť podporou diurézy a častým močením.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: rôzne rádiofarmaká na paliatívnu liečbu bolesti.

ATC kód: V10BX02

Spôsob účinku

Quadramet má afinitu ku kostnému tkanivu a koncentruje sa v oblastiach kostného obratu v úzkom spojení s hydroxyapatitom.

Farmakodynamické účinky

Štúdie na potkanoch preukázali, že sa Quadramet rýchlo stráca z krvi a lokalizuje sa v rastových oblastiach mriežky kosti, najmä na vrstve osteoidu podliehajúceho mineralizácii.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pri klinických štúdiách používajúcich planárne zobrazovacie postupy sa Quadramet hromadí s pomerom lézie voči normálnej kosti asi 5 a pomerom lézie voči mäkkému tkanivu asi 6. Preto oblasti metastatického postihnutia môžu hromadiť značne väčšie množstvo lieku Quadramet než okolitá normálna kosť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Celková kostná absorpcia lieku Quadramet v štúdiách na 453 pacientoch s rôznymi primárnymi malignitami bola $65,5 \pm 15,5$ % podanej aktivity. Zistila sa pozitívna korelácia medzi kostnou absorpciou a počtom metastatických miest. Naproti tomu kostná absorpcia po 30 minútach bola nepriamo úmerná rádioaktivite v plazme.

Eliminácia

Quadramet sa pacientom rýchlo stráca z krvi. Po tridsiatich minútach od podania injekcie tohto lieku 22 pacientom zostalo v plazme iba $9,6 \pm 2,8$ % podanej aktivity. Po 4 a 24 hodinách sa rádioaktivita plazmy znížila z $1,3 \pm 0,7$ % na $0,05 \pm 0,03$ %.

Vylučovanie močom prebiehalo prevažne počas prvých 4 hodín ($30,3 \pm 13,5$ %). Po 12 hodinách sa $35,3 \pm 13,6$ % podanej aktivity vylúčilo do moču. Nižšie vylučovanie močom sa vyskytovalo u pacientov, ktorí mali rozsiahle kostné metastázy, bez ohľadu na množstvo podaného rádiofarmaka.

Biotransformácia

Rozborom vzoriek moču sa zistilo, že rádioaktivita je prítomná ako intaktný komplex.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Produkty rádiolýzy Sm-EDTMP vykazovali renálnu toxicitu u potkanov a psov s hladinou nulového účinku 2,5 mg/kg.

Opakované podávanie dávok samária (^{153}Sm)-EDTMP psom ukázalo mierne dlhšiu dobu obnovy utlmenej kostnej drene a periférnych hematologických parametrov v porovnaní s podaním iba jedinej dávky.

Rádioaktívny Sm-EDTMP nebol testovaný na mutagenitu/karcinogenitu, ale vzhľadom na dávku ožiarenia vyplývajúcu z terapeutickkej expozície treba predpokladať, že predstavuje genotoxicko-karcinogénne riziko.

Nerádioaktívny Sm-EDTMP neprejavoval žiadny mutagénny potenciál v sérii testov *in vivo* a *in vitro*. Rovnaké výsledky boli pozorované u Sm-EDTMP obohateného degradačnými produktmi rádiolýzy.

V štúdií karcinogénneho potenciálu EDTMP sa u potkanov pri vysokých dávkach objavili osteosarkómy. Vzhľadom na neprítomnosť genotoxických vlastností možno tieto účinky pripísať chelatačným vlastnostiam EDTMP, ktoré vedú k poruchám kostného metabolizmu.

Nevykonalí sa žiadne štúdie na zhodnotenie účinku lieku Quadramet na rozmnožovanie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Celkové EDTMP (ako EDTMP.H₂O)
Vápenato-sodná soľ EDTMP (ako Ca)
Celkový sodík (ako Na)
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

1 deň od časového údaju o aktivite, uvedeného na štítku.

Použite do 6 hodín od rozmrazenia. Po rozmrazení nedávajte znovu zmraziť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Quadramet sa dodáva zmrazený v suchom ľade.
Uchovávajú ho v pôvodnom obale v mrazničke pri teplote -10°C až -20°C

Postupy pre uchovávanie musia byť v súlade s miestnymi predpismi pre rádioaktívne látky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15 ml sklenená injekčná liekovka z bezfarebného ťahaného skla typu I uzavretá zátkou chlórbutylkaučuk/prírodný kaučuk potiahnutá teflónom a s hliníkovou obrubou s odlupovacím viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 1,5 ml (2 GBq pri kalibrácii) až 3,1 ml (4 GBq pri kalibrácii) injekčného roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Podávanie rádiofarmák vytvára pre ďalšie osoby riziko z externej radiácie alebo zamorenia z rozliateho moču, zvratkov atď. Preto sa musia prijať opatrenia na ochranu proti žiareniu v súlade s národnými požiadavkami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

(Pozri časť 12 s podrobnými pokynmi o príprave produktu)

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/97/057/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5.februára 1998
Dátum predĺženia registrácie: 5.decembra 2003

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2015

11. DOZIMETRIA

Odhadované absorbované radiačné dávky u priemerného dospelého pacienta z intravenózneho injekcie lieku Quadramet sú uvedené v Tabuľke 2. Dozimetrické odhady vychádzali z klinických biodistribučných štúdií s použitím metód, ktoré pre výpočty dávok ožiarovania vypracoval Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee of the Society of Nuclear Medicine.

Keďže sa Quadramet vylučuje do moču, radiačná expozícia bola založená na intervale močenia 4,8 hodiny. Odhady dávok ožiarenia pre kosť a dreň predpokladajú, že sa rádioaktivita ukladá na povrchu kostí v súlade s autorádiogramami vzoriek kostí odobratých pacientom, ktorí dostávali Quadramet.

Dávky ožiarenia jednotlivých orgánov, ktoré nemusia byť cieľovými orgánmi terapie, môžu byť významne ovplyvnené patofyziologickými zmenami, vyvolanými priebehom choroby. Toto je potrebné vziať do úvahy keď sa používajú nasledovné informácie:

TABUĽKA 2 : ABSORBOVANÉ DÁVKY ŽIARENIA

Orgán	Absorbovaná dávka na injektovanú účinnosť (mGy/MBq)
Červená kostná dreň	1,54
Hrudník	0,003
Koža	0,004
Maternica	0,011
Mozog	0,011
Nadobličky	0,009
Obličky	0,018
Pankreas	0,005
Pečeň	0,005
Plúca	0,008
Povrch kostí	6,76
Semenníky	0,005
Slezina	0,004
Stena močového mechúra	0,973
Stena myokardu	0,005
Stena vzostupnej časti hrubého čreva	0,005
Stena zostupnej časti hrubého čreva	0,010
Štítna žľaza	0,007
Svaly	0,007
Týmus	0,004
Vaječníky	0,008
Tenké črevo	0,006
Žalúdok	0,004
Žlčník	0,004
Účinná dávka (mSv/MBq)	0,307

Účinná dávka vyplývajúca z injektovanej aktivity 2 590 MBq je pre tento prípravok 796 mSv.

Pri podávanej aktivite 2 590 MBq je typická dávka ožiarenia cieľového orgánu, kostných metastáz, 86,5 Gy a typické dávky ožiarenia kritických orgánov sú: normálny povrch kosti 17,5 Gy, červená kostná dreň 4,0 Gy, stena močového mechúra 2,5 Gy, obličky 0,047 Gy a vaječníky 0,021 Gy.

12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Pred podaním nechajte prípravok rozmraziť pri izbovej teplote.

Injekčný roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Musí byť číry, bez častíc. Operátor si musí pri kontrole čírosti roztoku chrániť zrak.

Aktivita sa má tesne pred podaním zmerať zariadením pre kalibráciu dávok. Pred podaním lieku Quadramet je nevyhnutné overenie dávky, ktorá sa má podať, a identifikácia pacienta.

Z dôvodov radiačnej bezpečnosti musí byť pacient liečený v zariadení s patričným povolením na terapeutické používanie otvorených žiaričov. Bude prepustený, ak bude miera expozície vyhovovať medziam predpísaným platnými predpismi.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.