

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Quadramet 1,3 GBq/ml soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține 1,3 GBq lexidronam pentasodic de samariu (^{153}Sm) la data de referință (corespunzător la 20 până la 80 $\mu\text{g/ml}$ samariu pe flacon).

Activitatea specifică a samariului este de aproximativ 16 – 65 MBq/ μg de samariu.

Fiecare flacon conține 2-4 GBq la data de referință.

Samariu-153 emite atât particule beta de energie medie cât și un foton gamma care permite realizarea de imagini și are o perioadă fizică de 46,3 ore (1,93 zile). Emisiile de radiații principale de samariu-153 sunt prezentate în Tabelul 1.

TABELUL 1: DATE ASUPRA EMISIEI DE RADIAȚII PRINCIPALE DE SAMARIU-153

<u>Radiație</u>	<u>Energie (keV) *</u>	<u>Proportia de emisie</u>
Beta	640	30%
Beta	710	50%
Beta	810	20%
Gamma	103	29%

* Energiile maxime sunt prezentate pentru emisiile beta, energia medie a particulei beta este de 233 keV.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu 8,1 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră până la culoarea chihlimbarului deschis, cu un pH care variază între 7,0 și 8,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Quadramet este indicat pentru ameliorarea durerii osoase la pacienții cu metastaze scheletice osteoblastice multiple, dureroase, care captează, la scintigrafia osoasă, bifosfonați marcați cu tehnetiū (^{99m}Tc).

Înainte de inițierea terapiei, trebuie confirmată prezența metastazelor osteoblastice care captează bifosfonați marcați cu tehnetiū (^{99m}Tc).

4.2 Doze și mod de administrare

Quadramet trebuie administrat numai de către medici cu experiență în utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice și după evaluarea completă a pacientului din punct de vedere oncologic, de către medici calificați.

Doze

Doza recomandată pentru Quadramet este de 37 MBq per kg de greutate corporală.

Copii și adolescenți

Quadramet nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Quadramet trebuie administrat lent pe cale intravenoasă, timp de un minut, printr-o linie de perfuzie intravenoasă prestabilită. Quadramet nu trebuie diluat înainte de utilizare.

Pacienții cu răspuns favorabil la Quadramet prezintă în general o ameliorare a durerii în intervalul de o săptămână după tratament. Ameliorarea durerii poate să persiste timp de 4 săptămâni până la 4 luni. Pacienții care prezintă o diminuare a durerii pot fi încurajați să reducă utilizarea de analgezice opioide.

Administrarea repetată de Quadramet trebuie să se bazeze pe răspunsul individual la tratamentul anterior și pe simptomele clinice. Trebuie respectat un interval minim de 8 săptămâni, cu condiția restabilirii unei funcții adecvate a măduvei osoase.

Datele privind siguranța administrării repetate sunt limitate și se bazează pe utilizarea umanitară a medicamentului.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 12.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă (etilen diamin tetrametilen fosfonat (EDTMP) sau la compuși fosfonați similari) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- la femeile gravide (vezi pct. 4.6).
- la pacienții supuși chimioterapiei sau radioterapiei externe la nivelul hemicorpului într-o perioadă de 6 săptămâni precedente.

Quadramet se utilizează numai ca medicament paleativ și nu trebuie administrat concomitent cu chimioterapie mielotoxică deoarece poate să agraveze mielotoxicitatea.

Medicamentul nu trebuie utilizat concomitent cu alți bifosfonați dacă la scintigrafia osoasă apare o interferență cu bifosfonat marcat cu tehnetiu (^{99m}Tc).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În absența datelor clinice, radioactivitatea injectată trebuie adaptată la funcția renală.

Nu se recomandă utilizarea Quadramet la pacienții care prezintă alterarea capacității hematopoietice a măduvei osoase din cauza terapiei precedente sau a bolii în sine, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale ale terapiei depășesc riscurile acesteia.

Din cauza riscului potențial de supresie a funcției măduvei osoase ca urmare a administrării medicamentului, parametrii hematologici trebuie monitorizați săptămânal, timp de cel puțin 8 săptămâni, începând după 2 săptămâni de la administrarea Quadramet sau până la recuperarea satisfăcătoare a funcției măduvei osoase.

Pacientului trebuie să i se recomande să consume (sau trebuie să i se administreze pe cale intravenoasă) cel puțin 500 ml lichide înaintea injectării și să urineze cât mai des posibil după injectare, pentru a reduce la minim expunerea vezicii urinare la radiații.

Deoarece Quadramet are un clearance rapid, precauțiile legate de radioactivitatea eliminată pe cale urinară nu sunt necesare după mai mult de 6-12 ore de la administrare.

La pacienții cu incontinență urinară trebuie luate precauții speciale, de exemplu cateterizare vezicală, în primele șase ore de la administrare, pentru a reduce la minim riscul contaminării radioactive a hainelor, lenjeriei de pat și a mediului din jurul pacientului. La ceilalți pacienți urina trebuie colectată timp de cel puțin șase (6) ore.

La pacienții cu obstrucție urinară trebuie efectuată cateterizare vezicală.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie recepționate, utilizate și administrate numai de către persoane autorizate, în unități clinice adecvate acestui scop. Recepționarea, păstrarea, utilizarea, transferul și eliminarea acestor medicamente sunt supuse reglementărilor și autorizațiilor specifice eliberate de autoritățile competente locale.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie preparate de către utilizator astfel încât să satisfacă atât criteriile de siguranță pentru radioactivitate cât și cerințele privind calitatea farmaceutică. Trebuie aplicate precauții specifice de asepsie, în conformitate cu cerințele de Bună Practică de Fabricație pentru substanțele farmaceutice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece sunt posibile efecte aditive asupra măduvei osoase, tratamentul nu trebuie administrat concomitent cu medicamente chimioterapice sau cu radioterapie externă.

Quadramet poate fi administrat după fiecare din aceste tratamente, după o perioadă suficientă pentru a permite recuperarea adecvată a funcției măduvei osoase.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Quadramet este contraindicat (vezi pct. 4.3) în timpul sarcinii.

Trebuie să se elimine cu atenție orice eventualitate privind o posibilă sarcină. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și pe întreaga perioadă de urmărire după tratament.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date clinice privind excreția Quadramet în laptele matern. De aceea, dacă administrarea Quadramet este considerată necesară, laptele matern trebuie înlocuit cu formule de lapte, iar laptele matern trebuie eliminat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

La pacienții cărora li se administrează Quadramet s-au observat reducerea numărului de leucocite și de trombocite și anemie.

În studiile clinice, numărul leucocitelor și trombocitelor s-a redus până la o limită inferioară de 40% până la 50% din valorile de bază, după 3 - 5 săptămâni de la administrarea unei doze și în general a revenit la valorile precedente tratamentului, la 8 săptămâni după tratament.

În general, puținii pacienți care au prezentat toxicitate hematopoietică de gradul 3 sau 4 fuseseră supuși în antecedente radioterapiei externe recente sau chimioterapiei sau aveau o afecțiune cu evoluție rapidă, cu interesare probabilă a măduvei osoase.

Rapoartele după punerea pe piață cu privire la trombocitopenie au inclus cazuri izolate de hemoragie intracraniană, precum și cazuri cu evoluție letală.

Un număr mic de pacienți au prezentat o amplificare tranzitorie a durerii osoase la puțin timp de la injectare (reacție de exacerbare). Această reacție este în general redusă și limitată în timp și apare în primele 72 ore de la injectare. Astfel de reacții răspund în general la administrarea de analgezice.

S-au raportat reacții adverse la medicament, precum greață, vărsături, diaree și transpirații.

În urma administrării Quadramet s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv cazuri rare de reacții anafilactice.

La unii pacienți s-au semnalat compresii ale măduvei spinale sau ale rădăcinilor medulare, coagulare intravasculară diseminată și accidente cerebrovasculare. Astfel de evenimente pot fi corelate cu evoluția bolii pacientului. Când sunt prezente metastaze la nivelul coloanei vertebrale cervico-dorsale, nu poate fi exclusă posibilitatea unui risc crescut de compresie la nivelul măduvei spinării.

Doza de radiații rezultată din expunerea terapeutică poate determina o incidență crescută de tumori maligne și de mutații. În toate cazurile, este necesar să se asigure că riscurile care decurg din radiație nu depășesc riscurile bolii propriu-zise.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Medicamentul trebuie administrat numai de către personal calificat, în unități autorizate.

În consecință, supradozajul farmacologic este puțin probabil.

Riscurile previzibile sunt asociate cu administrarea accidentală a unui exces de radioactivitate. Doza de radiații eliberată asupra corpului poate fi diminuată prin accelerarea diurezei și prin urinare frecventă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diverse medicamente radiofarmaceutice cu efect analgezic.

Codul ATC: V10BX02

Mecanism de acțiune

Quadramet prezintă afinitate pentru țesutul scheletic și se concentrează în zone cu turnover osos, în asociere strânsă cu hidroxiapatita.

Efecte farmacodinamice

Studiile la șobolan au demonstrat că medicamentul Quadramet se elimină rapid din sânge și se concentrează în zonele de creștere a matricei osoase, în mod specific în stratul de substanță osteoidă pe cale de mineralizare.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiile clinice care utilizează tehnici de imagine plană, Quadramet se acumulează cu un raport leziune-os normal de aproximativ 5 și cu un raport leziune-țesuturi moi de aproximativ 6. Astfel, zonele de interesare metastatică pot să acumuleze cantități semnificativ mai mari de Quadramet comparativ cu zonele adiacente de os normal.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În studii, la 453 pacienți cu diverse tumori maligne primare, captarea totală de Quadramet la nivelul scheletului a fost de $65,5 \pm 15,5$ % din activitatea administrată. S-a descoperit o corelație pozitivă între captarea la nivelul scheletului osos și numărul localizărilor metastatice. Din contră, captarea scheletică a fost invers proporțională cu radioactivitatea plasmatică la 30 minute.

Eliminare

La pacienți, Quadramet se elimină rapid din sânge. După 30 minute de la injectarea substanței la 22 pacienți, a rămas în plasmă numai $9,6 \pm 2,8$ % din activitatea administrată. La 4 și la 24 ore, radioactivitatea plasmatică s-a redus de la $1,3 \pm 0,7$ % la $0,05 \pm 0,03$ %.

Excreția urinară s-a realizat în special în primele 4 ore ($30,3 \pm 13,5$ %). La 12 ore, $35,3 \pm 13,6$ % din activitatea administrată s-a eliminat prin urină. La pacienții cu metastaze osoase extinse, excreția urinară a fost mai redusă indiferent de cantitatea de substanță radiofarmaceutică administrată.

Metabolizare

La analiza probelor de urină, radioactivitatea era prezentă sub formă de complex nemodificat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Producții de radioliză de Sm-EDTMP au demonstrat toxicitate renală la șobolan și câine cu o doză maximă fără efect toxic de 2,5 mg/kg.

După administrarea de doze repetate de samariu (^{153}Sm)-EDTMP la câine, durata de recuperare a măduvei osoase deprimată și de normalizare a parametrilor hematologici periferici a fost ușor prelungită în comparație cu perioada de recuperare după administrarea unei singure doze.

Nu s-au efectuat studii de mutagenitate sau de carcinogenitate a produsului radioactiv Sm-EDTMP, dar, având în vedere doza de radiație rezultată în urma expunerii terapeutice, trebuie să se considere că produsul prezintă risc genotoxic sau carcinogen.

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, produsul non-radioactiv Sm-EDTMP nu a prezentat potențial mutagen. Aceleași rezultate s-au observat cu Sm-EDTMP îmbogățit cu produși de degradare prin radioliză.

Într-un studiu privind potențialului carcinogen al EDTMP, la doze mari s-au dezvoltat osteosarcoame la șobolan. În absența proprietăților genotoxice, aceste efecte pot fi atribuite proprietăților chelatoare ale EDTMP, care determină tulburări ale metabolismului osos.

Nu s-au efectuat studii pentru a determina efectul Quadramet asupra reproducerii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

EDTMP total (EDTMP.H₂O).

Sare sodică de calciu-EDTMP (Ca).

Sodiu total (Na).

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

O zi de la perioada de referință pentru activitate, indicată pe etichetă.

A se utiliza în primele 6 ore de la decongelare. După decongelare, a nu se recongela.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Quadramet este furnizat congelat în gheață carbonică.

A se păstra la congelator -10°C până la -20°C în ambalajul original.

Condițiile de păstrare trebuie să fie în conformitate cu reglementările locale privind substanțele radioactive.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă transparentă de 15 ml de tip I, conform Farmacopeei Europene, închis cu un dop de clorbutil/cauciuc natural, acoperit cu un strat de teflon și cu folie de aluminiu pentru sigilarea capacului.

Fiecare flacon conține 1,5 ml (2 GBq la calibrare) până la 3,1 ml (4 GBq la calibrare) soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Administrarea medicamentelor radiofarmaceutice determină riscuri asupra altor persoane din cauza radiațiilor externe sau a contaminării prin intermediul picăturilor de urină, vărsătură etc.

În consecință, trebuie să se adopte măsuri de protecție împotriva radiațiilor, în conformitate cu reglementările naționale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

(Vezi pct. 12 pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea produsului.)

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/057/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 5 februarie 1998

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 decembrie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

02/2015

11. DOZIMETRIE

În tabelul 2 sunt prezentate dozele estimative de radiație, absorbite în medie de un pacient adult, după o injecție intravenoasă de Quadramet. Estimările dozimetrice s-au bazat pe studii de biodistribuție clinică, prin utilizarea unor metode pentru calcularea dozei de radiație, stabilite de Comitetul MIRD (Medical Internal Radiation Dose) al Societății de Medicină Nucleară.

Deoarece Quadramet se elimină prin urină, expunerea la radiație s-a bazat pe un interval de excreție urinară de 4,8 ore. Estimările dozei de radiație pentru os și pentru măduvă au presupus că radioactivitatea este depozitată pe suprafața osului, conform autoradiogramelor realizate pe eșantioane de os prelevate de la pacienții la care s-a administrat Quadramet.

Doza de radiație absorbită de organe specifice, care pot să nu fie organul țintă al terapiei, poate fi influențată semnificativ de modificările fiziopatologice produse de procesul patologic. Trebuie luat în considerare acest aspect când se utilizează următoarele informații:

TABELUL 2: DOZE DE RADIAȚII ABSORBITE

Organ	Doză absorbită pe activitate injectată (mGy/MBq)
Glanda suprarenală	0,009
Creier	0,011
Torace	0,003
Vezică biliară	0,004
Peretele colonului ascendent	0,005
Peretele colonului descendent	0,010
Intestinul subțire	0,006
Peretele miocardic	0,005
Rinichi	0,018
Ficat	0,005
Plămâni	0,008
Mușchi	0,007
Ovare	0,008
Pancreas	0,005
Măduvă hematogenă	1,54
Suprafețe osoase	6,76
Tegument	0,004
Splină	0,004
Stomac	0,004
Testicule	0,005
Timus	0,004
Tiroidă	0,007
Peretele vezicii urinare	0,973
Uter	0,011
Doză efecace (mSv/MBq)	0,307

Pentru acest produs, doza efecace care rezultă din activitatea injectată de 2 590 MBq este de 796 mSV.

Pentru o activitate administrată de 2 590 MBq, doza reprezentativă de radiație la nivelul organului țintă, metastazele scheletice, este de 86,5 Gy iar dozele reprezentative de radiație la nivelul organelor critice sunt: suprafața osoasă normală 17,5 Gy, măduva hematogenă 4,0 Gy, peretele vezicii urinare 2,5 Gy, rinichi 0,047 Gy și ovare 0,021 Gy.

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Medicamentul trebuie lăsat să se decongeleze la temperatura camerei înainte de administrare.

Soluția injectabilă trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie să fie limpede și să nu conțină particule. Manipulatorul trebuie să fie atent să-și protejeze ochii în timp ce inspectează limpezimea soluției.

Imediat înainte de administrare, activitatea trebuie măsurată cu un calibrator de doze. Înainte de administrarea Quadramet este necesar să se verifice doza care trebuie injectată și să se identifice pacientul.

Pentru motive de siguranță împotriva radiațiilor, pacientul trebuie tratat în unități prevăzute cu dispozitive adecvate pentru utilizarea terapeutică de surse radioactive care nu sunt închise ermetic. Pacientului i se permite să părăsească unitatea când ratele de expunere corespund limitelor prevăzute de reglementările în vigoare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.