

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Quadramet 1,3 GBq/ml otopina za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml otopine sadrži 1,3 GBq samarijevog (^{153}Sm) leksidronama, u obliku pentanatrijeve soli, na referentni datum (što odgovara 20 do 80 $\mu\text{g/ml}$ samarija po bočici).

Specifična aktivnost samarija iznosi približno 16 – 65 MBq/ μg samarija.

Svaka bočica sadrži 2-4 GBq na referentni datum.

Samarij-153 emitira beta čestice srednje energije i gama foton koji omogućuje scintigrafiju, i ima vrijeme poluraspada od 46,3 sata (1,93 dana). Glavne vrste emisije zračenja koje nastaju raspadom samarija-153 prikazane su u tablici 1.

TABLICA 1: PODACI O GLAVNIM VRSTAMA EMISIJE ZRAČENJA KOJE NASTAJU RASPADOM SAMARIJA-153

<u>Vrsta zračenja</u>	<u>Energija (keV)*</u>	<u>Relativni intenzitet</u>
Beta	640	30%
Beta	710	50%
Beta	810	20%
Gama	103	29%

* Maksimumi energija navedeni su za beta emisiju, prosječna energija beta čestice je 233 keV.

Pomoćna tvar poznatog učinka: natrij 8,1 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do svijetlo jantarna otopina, pH vrijednosti između 7,0 i 8,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Quadramet je indiciran za ublažavanje boli u bolesnika s multiplim i bolnim osteoblastičnim koštanim metastazama koje, prilikom scintigrafije, na sebe vežu bifosfonate obilježene tehnecijem (^{99m}Tc).

Postojanje osteoblastičnih metastaza koje na sebe vežu bifosfonate obilježene tehnecijem (^{99m}Tc) nužno je potvrditi prije početka primjene lijeka.

4.2 Doziranje i način primjene

Quadramet smiju primjenjivati samo liječnici s iskustvom u primjeni radiofarmaceutika i nakon sveukupne onkološke evaluacije bolesnika od strane kvalificiranog liječnika.

Doziranje

Preporučena doza Quadrameta iznosi 37 MBq po kilogramu tjelesne težine.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena Quadrameta kod djece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene

Quadramet se primjenjuje sporom intravenskom injekcijom tijekom jedne minute kroz prethodno uspostavljeni venski put. Prije primjene ne treba ga razrjeđivati.

U bolesnika s pozitivnim odgovorom na Quadramet uglavnom dolazi do smanjenja bolova unutar 1 tjedna od primjene lijeka. Potom učinak smanjenja boli može trajati 4 tjedna do 4 mjeseca. Bolesnici u kojih se bolovi smanje mogu se savjetovati da pokušaju smanjiti primjenu opioidnih analgetika.

Ponovna primjena Quadrameta ovisi o individualnom odgovoru bolesnika na prethodnu primjenu i kliničkim simptomima. Potrebno je učiniti pauzu od minimalno 8 tjedana kako bi se omogućio odgovarajući oporavak funkcije koštane srži.

Podaci o sigurnosti primjene ponovljenih doza su ograničeni i temelje se na milosrdnoj primjeni ovog lijeka.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar (etilendiamintetrametilenfosfonat (EDTMP) ili slične fosfonate) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- trudnice (vidjeti dio 4.6).
- bolesnici koji su primili kemoterapiju ili radioterapiju polovice tijela u razdoblju unazad 6 tjedana.

Quadramet se primjenjuje samo kao palijativno sredstvo i ne smije se primijenjivati istovremeno s mijelotoksičnom kemoterapijom jer to može pojačati mijelotoksičnost.

Također se ne smije primijenjivati s drugim bifosfonatima ako je na scintigrafiji kostiju pomoću tehnecijem (^{99m}Tc) obilježenog bifosfonata primijećena interferencija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U nedostatku kliničkih podataka injiciranu aktivnost potrebno je prilagoditi bubrežnoj funkciji.

Primjena Quadrameta u bolesnika s dokazano kompromitiranom rezervom koštane srži uslijed prethodnog liječenja ili proširenosti bolesti se ne preporučuje, osim ako potencijalna dobit od liječenja ne prevladava njegove rizike.

Zbog moguće supresije koštane srži nakon primjene lijeka, potrebno je pratiti vrijednosti krvne slike svakog tjedna, tijekom najmanje 8 tjedana, počevši od drugog tjedna nakon primjene Quadrameta, ili do oporavka odgovarajuće funkcije koštane srži.

Bolesnika je potrebno savjetovati da prije primjene lijeka popije (ili primi intravenski) najmanje 500 ml tekućine, te isto tako da nakon primjene lijeka mokri što češće, kako bi se maksimalno smanjilo izlaganje mokraćnog mjehura radioaktivnom zračenju.

Klirens Quadrameta je brz, stoga mjere opreza zbog urinom izlučene radioaktivnosti nisu potrebne nakon 6 – 12 sati od primjene lijeka.

Posebne mjere opreza, poput kateterizacije mokraćnog mjehura, potrebne su kod inkontinentnih bolesnika tijekom 6 sati nakon primjene lijeka, a u cilju maksimalnog smanjenja rizika radioaktivne kontaminacije odjeće, posteljine i bolesnikovog okruženja. Kod ostalih bolesnika urin je potrebno sakupljati najmanje šest (6) sati.

Kateterizacija mokraćnog mjehura potrebna je i u bolesnika s urinarnom opstrukcijom.

Radiofarmaceutike smiju preuzimati, koristiti i primjenjivati samo ovlaštene osobe u specijaliziranim kliničkim ustanovama. Način njihovog prijema, čuvanja, korištenja, transporta i odlaganja mora biti u skladu s odredbama i dozvolama nadležnih lokalnih službenih tijela. Radiofarmaceutike je potrebno pripremati na način koji osigurava zaštitu od zračenja i farmaceutsku kakvoću. Potrebno je poštivati pravila asepse u skladu sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse za lijekove.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog potencijalnog sinergističnog učinka na koštanu srž, ovaj se lijek ne smije primjenjivati istovremeno s kemoterapijom ili radioterapijom. Quadramet se smije primijeniti nakon bilo kojeg od navedenih oblika liječenja samo nakon odgovarajućeg oporavka koštane srži.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Quadramet je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3). Mogućnost trudnoće mora biti sa sigurnošću isključena. Za vrijeme liječenja, žene generativne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju, kao i čitavo vrijeme praćenja nakon završetka liječenja.

Dojenje

Nema dostupnih kliničkih podataka o izlučivanju Quadrameta u majčino mlijeko kod ljudi. Stoga, ako je primjena Quadrameta neophodna, dojenje je potrebno zamijeniti umjetnom hranom, a izdojeno mlijeko baciti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju ovog lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

U bolesnika koji su primali Quadramet primijećeno je smanjenje broja leukocita i trombocita i anemija.

U kliničkim ispitivanjima broj leukocita i trombocita pao je do najniže vrijednosti koja je iznosila približno 40-50% početnih vrijednosti, 3 do 5 tjedana nakon primjene doze, i općenito se vraćala na razine prije liječenja 8 tjedana nakon završetka liječenja.

Nekoliko bolesnika kod kojih se pojavio stupanj 3 ili 4 toksičnog učinka na hematopoezu, bili su nedavno liječeni radioterapijom ili kemoterapijom, ili su imali brzo progredirajuću bolest s vjerojatnom infiltracijom koštane srži.

Izvešća o trombocitopeniji, pristigla nakon puštanja lijeka u promet, odnose se na izolirane slučajeve intrakranijalnog krvarenja, i slučajeve sa smrtnim ishodom.

Mali broj bolesnika prijavio je prolazno pojačanje koštane boli nedugo nakon injekcije (reakcija razbuktavanja boli). Ova je reakcija obično blaga i prolazi sama od sebe, a događa se unutar 72 sata od injekcije. Ove reakcije obično dobro reagiraju na analgetike.

Prijavljene su i nuspojave poput mučnine, povraćanja, proljeva i znojenja.

Nakon primjene Quadrameta opisane su reakcije preosjetljivosti uključujući rijetke slučajeve anafilaktičnih reakcija.

U nekoliko bolesnika opisana je spinalna kompresija/kompresija spinalnih korjenova, diseminirana intravaskularna koagulacija i cerebrovaskularni događaji. Pojava ovih događaja može se povezati s napredovanjem osnovne bolesti. Kod postojanja spinalnih metastaza u području cervikotorakalnog prijelaza, povećani rizik za nastanak kompresije leđne moždine ne može se isključiti.

Doza zračenja nakon terapijske izloženosti radiofarmaceuticima može rezultirati većom incidencijom pojave karcinoma i mutacija. U svim slučajevima potrebno je osigurati da rizici od nepovoljnog djelovanja zračenja budu niži nego li od same bolesti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

4.9 Predoziranje

Ovaj lijek smije primjenjivati samo kvalificirano osoblje u za to odobrenim ustanovama. Mogućnost predoziranja lijekom je stoga vrlo mala.

Mogući očekivani rizici povezani su s neopreznom primjenom prevelike radioaktivnosti. Doza ozračivanja tijela može se smanjiti forsiranom diurezom i učestalim mokrenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Različiti radiofarmaceutici za palijativno liječenje boli. ATC oznaka: V10BX02

Mehanizam djelovanja

Quadramet posjeduje afinitet za koštano tkivo i koncentrira se u područjima koštane pregradnje vezanjem za hidroksiapatit.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja na štakorima pokazala su da se Quadramet brzo uklanja iz krvi i lokalizira u području rasta koštanog matriksa, naročito u osteoidnom sloju koji se mineralizira.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima u kojima su korištene planarne slikovne tehnike, Quadramet se nakupljao približno 5 puta više u kosti s lezijom u odnosu na zdravu kost, i približno 6 puta više u kosti s lezijom u odnosu na meka tkiva. Dakle, područja zahvaćena metastazama mogu nakupljati značajno veću količinu Quadrameta od okolne zdrave kosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ukupna koštana apsorpcija Quadrameta u ispitivanjima provedenim na 453 bolesnika s različitim primarnim malignim bolestima, iznosila je $65,5 \pm 15,5$ % primijenjene radioaktivnosti. Utvrđen je pozitivan odnos između apsorpcije u kostima i broja koštanih metastaza. Nasuprot tome, apsorpcija u kostima bila je obrnuto proporcionalna radioaktivnosti u plazmi nakon 30 minuta.

Eliminacija

Quadramet se brzo uklanja iz krvi. U 22 bolesnika, 30 minuta nakon injekcije lijeka, samo je $9,6 \pm 2,8$ % aplicirane radioaktivnosti izmjereno u plazmi. Nakon 4 i 24 sata od aplikacije, radioaktivnost u plazmi smanjena je s $1,3 \pm 0,7$ % na $0,05 \pm 0,03$ %.

Izlučivanje urinom većinom se odvija tijekom prva 4 sata ($30,3 \pm 13,5$ %). Nakon 12 sati $35,3 \pm 13,6$ % aplicirane radioaktivnosti izlučeno je u urin. Smanjeno izlučivanje urinom primijećeno je u bolesnika s opsežnim koštanim metastazama neovisno o količini primijenjenog radiofarmaceutika.

Biotransformacija

Analizom uzoraka urina utvrđeno je da radioaktivnost u urinu potječe od neizmijenjenog spoja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Produkti radiolize Sm-EDTMP pokazali su se toksičnim za bubrege kod štakora i pasa, kod kojih je koncentracija pri kojoj nije bilo neželjenih učinaka iznosila 2,5 mg/kg.

Ponavljane primijenjene doze samarija (^{153}Sm)-EDTMP kod pasa upućivale su na blago produženo vrijeme oporavka funkcije koštane srži i perifernih hematoloških parametara u usporedbi s oporavkom nakon primjene samo jedne doze.

Radioaktivni Sm-EDTMP nije ispitivan u smislu mutagenosti/kancerogenosti, ali na temelju doza zračenja nakon terapijske izloženosti ovom lijeku, smatra se potencijalno genotoksičnim/kancerogenim.

Neradioaktivni Sm-EDTMP nije pokazao mutageni potencijal u nizu *in vivo* i *in vitro* provedenih ispitivanja. Isti rezultati primijećeni su i u ispitivanjima provedenim s Sm-EDTMPom obogaćenim razgradnim produktima radiolize.

U ispitivanjima kancerogenog potencijala EDTMPa primijećena je pojava osteosarkoma kod štakora pri visokim dozama. S obzirom na odsutnost genotoksičnih svojstava, ovi se učinci mogu pripisati kelirajućim svojstvima EDTMPa koja dovode do poremećaja koštanog metabolizma.

Nisu provedena ispitivanja učinka Quadrameta na sposobnost reprodukcije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

ukupni EDTMP (u obliku EDTMP.H₂O)
kalcij-EDTMP natrijeva sol (u obliku Ca)
ukupni natrij (u obliku Na)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

1 dan od referentnog datuma navedenog na pakovanju.

Upotrijebiti unutar 6 sati nakon odmrzavanja. Nakon odmrzavanja ne ponovno zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Quadramet se isporučuje zamrznut u suhom ledu.

Čuvati u zamrzivaču u originalnom pakovanju na -10 °C do -20 °C.

Postupci čuvanja moraju biti sukladni lokalnim propisima o radioaktivnim tvarima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od bezbojnog stakla tipa I prema Europskoj farmakopeji, volumena 15 ml, zatvorena teflonom obloženim čepom od klorbutilne/prirodne gume i aluminijskim zaštitnim "flip-off " zatvaračem.

Jedna bočica sadrži 1,5 ml (2 GBq u vrijeme kalibracije) do 3,1 ml (4 GBq u vrijeme kalibracije) otopine za injekciju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pri primjeni radiofarmaceutika nastaje rizik od vanjskog zračenja za druge ljude, ili kontaminacije prolijevanjem urina, povraćanjem itd. Moraju se poduzeti mjere zaštite od zračenja prema odredbama nacionalnih propisa.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

(Za detaljne upute o pripremi lijeka vidjeti dio 12)

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/97/057/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. veljače 1998.
Datum zadnje obnove odobrenja: 12. prosinca 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02/2015

11. DOZIMETRIJA

Procijenjene apsorbirane doze zračenja za prosječnog odraslog bolesnika nakon intravenske injekcije Quadrameta prikazane su u tablici 2. Dozimetrijske procjene bazirane su na kliničkim ispitivanjima biodistribucije u kojima je korištena metoda izračuna doza radijacije prema Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee, Društva za nuklearnu medicinu.

Budući da se Quadramet izlučuje urinom, izloženost zračenju temeljena je na intervalu mokrenja od 4,8 sati. Procjena doze zračenja za kost i koštanu srž temelje se na pretpostavci da se radioaktivnost nakuplja na površini kosti, u skladu s autoradiogramima koštanih uzoraka bolesnika koji su primili Quadramet.

Doza zračenja za pojedine organe, koji ne moraju biti ciljni organi pri liječenju, može biti pod značajnim utjecajem patofizioloških promjena uzrokovanih samom bolešću. Ovo treba uzeti u obzir prilikom korištenja navedenih podataka:

TABLICA 2: DOZE APSORBIRANOG ZRAČENJA

Organ	Apsorbirana doza zračenja po injiciranoj aktivnosti (mGy/MBq)
Nadbubrežne žlijezde	0,009
Mozak	0,011
Prsni koš	0,003
Žučni mjehur	0,004
Stijenka uzlaznog debelog crijeva	0,005
Stijenka silaznog debelog crijeva	0,010
Tanko crijevo	0,006
Miokard	0,005
Bubrezi	0,018
Jetra	0,005
Pluća	0,008
Mišići	0,007
Jajnici	0,008
Gušterača	0,005
Crvena koštana srž	1,54
Površina kostiju	6,76
Koža	0,004
Slezena	0,004
Želudac	0,004
Testisi	0,005
Timus	0,004
Štitna žlijezda	0,007
Stijenka mokraćnog mjehura	0,973
Maternica	0,011
Efektivna doza (mSv/MBq)	0,307

Za ovaj lijek efektivna doza kao posljedica primjene aktivnosti od 2590 MBq iznosi 796 mSv.

Za primijenjenu aktivnost od 2590 MBq, standardna doza zračenja u ciljnom organu, koštanim metastazama, iznosi 86,5 Gy, a standardne doze zračenja u kritičnim organima su: površina zdravih kostiju 17,5 Gy, crvena koštana srž 4,0 Gy, stijenka mokraćnog mjehura 2,5 Gy, bubrezi 0,047 Gy i jajnici 0,021 Gy.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Prije uporabe ostavite lijek na sobnoj temperaturi radi odmrzavanja.

Prije uporabe potrebno je vizualno pregledati otopinu za injekciju. Mora biti bistra i bez vidljivih čestica. Prilikom pregleda bistrosti otopine, osoba koja pregledava otopinu mora zaštititi oči.

Aktivnost je potrebno izmjeriti pomoću kalibratora doze neposredno prije primjene lijeka. Prije primjene Quadrameta potrebno je potvrditi dozu planiranu za primjenu te identitet bolesnika. Zbog zaštite od zračenja, bolesnici ovaj lijek moraju primati u ustanovama koje posjeduju odgovarajuću dozvolu za terapijsku primjenu otvorenih izvora radioaktivnog zračenja. Bolesnik/bolesnica bit će otpušten/a kad stupanj izloženosti bude u skladu s granicama koje određuju važeći propisi.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.