

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Quadramet 1,3 GBq/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje 1,3 GBq/ml Samarii (^{153}Sm) lexidronamum pentanatricum k datu kalibrace (odpovídá 20 – 80 $\mu\text{g/ml}$ samaria v 1 lahvičce)

Specifická aktivita samaria je přibližně 16 – 65 MBq/ μg samaria.

Každá lahvička obsahuje 2 – 4 GBq k referenčnímu datu.

Samarium-153 emituje jak částice beta o střední energii, tak zobrazitelný foton gamaa má poločas přeměny 46,3 hodin (1,93 dne). Základní emise záření samaria-153 jsou uvedeny v Tab. 1.

TABULKA 1 : ZÁKLADNÍ ÚDAJE O EMISI ZÁŘENÍ SAMARIA-153

<u>Záření</u>	<u>Energie (keV)*</u>	<u>Zastoupení</u>
Beta	640	30 %
Beta	710	50 %
Beta	810	20 %
Gama	103	29 %

* U emisí beta jsou uvedeny maximální energie, průměrná energie částic beta je 233 keV.

Pomocné látky se známým účinkem: sodík 8,1 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý až světle jantarový roztok s pH v rozmezí od 7,0 do 8,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Quadramet je určen ke zmírnění bolesti v kostech u pacientů s mnohočetnými bolestivými osteoblastickými kostními metastázami, které při skenování kostí vychytávají techneciem ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) značené bifosfonáty.

Přítomnost osteoblastických metastáz, které vychytávají techneciem ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) značené bifosfonáty, by měla být potvrzena před léčbou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Quadramet smí podávat pouze lékaři se zkušenostmi s používáním radiofarmak a po kompletním onkologickém vyšetření pacienta kvalifikovanými lékaři.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Quadramet je 37 MBq na 1 kg tělesné hmotnosti.

Pediatrická populace

Přípravek Quadramet se nedoporučuje pro použití u dětí mladších než 18 let v důsledku nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

Quadramet se podává pomalou nitrožilní cestou prostřednictvím zavedené nitrožilní kanyly po dobu jedné minuty. Quadramet se nesmí před použitím ředit.

Pacienti, kteří na Quadramet reagují, obvykle pociťují počátek zmírnění bolesti 1 týden po léčbě. Zmírnění bolesti může přetrvat po dobu 4 týdnů až 4 měsíců. Pacienti, kteří pociťují zmírnění bolesti, mohou být vyzváni, aby omezili používání opioidních analgetik.

Opakované podávání Quadrametu by mělo vycházet z odpovědi jednotlivých pacientů na předchozí léčbu a z klinických příznaků. Je třeba dodržovat minimální interval 8 týdnů, potřebný k obnovení přiměřené funkce kostní dřeně.

Údaje o bezpečnosti opakovaného dávkování jsou omezené a zakládají se na používání přípravku ze soucitu.

Pokyny týkající se přípravy léčivého přípravku před podáním naleznete v bodě 12.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku (etylendiamintetrametylenfosfonat /EDTMP/ nebo podobné fosfonáty) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- u těhotných žen (Viz bod 4.6)
- u pacientů, kteří se v předchozím období 6 týdnů podrobili chemoterapii nebo externí radiační terapii na polovinu těla.

Quadramet se používá pouze jako paliativní prostředek a nelze ho používat souběžně s myelotoxickou chemoterapií, neboť se tím může zvýšit myelotoxicita.

S jinými bifosfonáty se nesmí používat v případě, že je zobrazena interference při skenování kostí pomocí techneciem (^{99m}Tc) značeného bifosfonátu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při nepřítomnosti klinických údajů je nutno injikovanou aktivitu přizpůsobit funkci ledvin.

Použití přípravku Quadramet u pacientů s prokázaným ohrožením funkční rezervy kostní dřeně po předchozí terapii nebo vlivem choroby se nedoporučuje, pokud potenciální přínos léčby nepřevýší její rizika.

Vzhledem k možnému potlačení kostní dřeně po podání je třeba týdně sledovat krevní obraz po dobu nejméně 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání přípravku Quadramet nebo do doby obnovení přiměřené funkce kostní dřeně.

Pacienta je třeba vyzvat před injekcí k vypití (nebo mu dodat nitrožilním podáním) minimálně 500 ml tekutin, a k co nejčastějšímu močení, aby se snížilo působení záření na močový měchýř.

Jelikož klírens přípravku Quadramet probíhá rychle, po 6–12 hodinách od podání nejsou třeba žádná opatření týkající se radioaktivity vylučované močí.

Zvláštní opatření, jako je cévkování močového měchýře, je nutno provést během šesti hodin po podání inkontinentním pacientům, aby se minimalizovalo riziko radioaktivního zamoření oděvu, ložního prádla a okolí pacientova. U ostatních pacientů je třeba sbírat moč po dobu nejméně šesti (6) hodin.

Cévkování močového měchýře je nutno provést u pacientů s močovou obstrukcí.

Radiofarmaka mohou přijímat, používat a podávat pouze oprávněné osoby v určených klinických zařízeních. Jejich příjem, skladování, přeprava a likvidace podléhá předpisům a příslušným povolením místních kompetentních oficiálních orgánů.

Radiofarmaka musí uživatel připravovat způsobem, který vyhovuje požadavkům jak na radiační bezpečnost, tak na farmaceutickou kvalitu. Je nutno přijmout příslušná aseptická opatření, vyhovující požadavkům správné výrobní praxe pro léčivé přípravky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k potenciálním aditivním účinkům na kostní dřeň nesmí léčba probíhat souběžně s chemoterapií nebo zevní radiační terapií. Quadramet lze podávat následně po kterémkoli z těchto způsobů léčby, jakmile je umožněna přiměřená obnova dřene.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Quadramet je kontraindikován (viz 4.3) v těhotenství. Možnost těhotenství je třeba striktně vyloučit. Ženy schopné otěhotnět musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby i po celou dobu sledování.

Kojení

Neexistují žádné dostupné údaje týkající se vylučování přípravku Quadramet do mateřského mléka. Je-li tedy podání přípravku Quadramet považováno za nezbytné, je třeba kojení nahradit umělou výživou a odstříkané mléko zlikvidovat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

U pacientů, kteří dostávají Quadramet, byl pozorován pokles počtu bílých krvinek a destiček a anémie. V klinických studiích po 3 až 5 týdnech po podání dávky poklesl počet bílých krvinek a destiček maximálně o 40 – 50 % základní hodnoty, a obvykle se do 8 týdnů po léčbě vrátil k hodnotám před léčbou.

Několik pacientů, u kterých se projevila hematopoetické toxicita 3. nebo 4. stupně, buď nedávno prošlo zevní radiační terapií nebo chemoterapií, anebo mělo rychle postupující chorobu s pravděpodobným postižením kostní dřene.

Postmarketingové zprávy o trombocytopenii zahrnují ojedinělá hlášení intrakraniálního krvácení a případy končící fatálně.

Malý počet pacientů hlásil dočasné zhoršení bolesti v kostech krátce po injekci (reakce na ozáření). Obvykle je tato bolest mírná, omezeného trvání a projevuje se do 72 hodin po injekci. Tyto reakce obvykle odpovídají na podání analgetik.

Byly hlášeny nežádoucí lékové reakce jako nevolnost, zvracení, průjem a pocení.

Po podání přípravku Quadramet byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně vzácných případů anafylaktické reakce.

U několika pacientů se objevily komprese míchy/nervových kořenů, diseminovaná intravaskulární koagulace a cerebrovaskulární příhody. Výskyt těchto příhod může být spojen s vývojem choroby pacienta. Při metastázách do míchy na cervikodorzální úrovni nelze vyloučit zvýšené riziko komprese míchy.

Dávka ozáření vyplývající z terapeutického působení může vést k vyššímu výskytu rakoviny a mutací. Ve všech případech je nutné se ujistit, že rizika z ozáření jsou nižší než z nemoci samotné.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Přípravek může podávat pouze kvalifikovaný personál ve specializovaných zařízeních. Možnost farmakologického předávkování je tedy mizivá.

Rizika, která lze očekávat, jsou spojena s neúmyslným podáním nadměrné radioaktivity. Dávku ozáření těla lze omezit podporou diurézy a častým vylučováním moči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: různá radiofarmaka pro zmírnění bolesti.
ATC kód: V10BX02

Mechanismus účinku

Quadramet má afinitu ke kostní tkáni a koncentruje se v oblastech přeměny kostí v těsném spojení s hydroxyapatitem.

Farmakodynamické účinky

Studie na potkanech prokázaly, že Quadramet rychle mizí z krve a lokalizuje se v růstových oblastech kostní hmoty, obzvláště v osteoidní vrstvě podléhající mineralizaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Při klinických studiích používajících dvojrozměrné zobrazovací metody se Quadramet hromadí s poměrem léze vůči normální kosti 5 a poměrem léze vůči měkké tkáni cca 6. Proto oblasti metastatického postižení mohou akumulovat významně větší množství Quadrametu než okolní normální kost.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Totální skeletální vychytávání přípravku Quadramet ve studiích 453 pacientů s různými primárními malignitami bylo $65,5 \pm 15,5$ % podané aktivity. Pozitivní korelace byla nalezena mezi skeletálním vychytáváním a počtem metastatických ložisek. Naopak, skeletální vychytávání bylo v nepřímé úměrnosti k plasmatické radioaktivitě po 30 minutách.

Eliminace

U pacientů Quadramet rychle mizí z krve. Po třiceti minutách od injekce tohoto přípravku 22 pacientům zůstalo v plazmě pouze $9,6 \pm 2,8$ % podané aktivity. Po 4 a 24 hodinách plazmatická radioaktivita poklesla z $1,3 \pm 0,7$ % na $0,05 \pm 0,03$ %.

Vylučování močí probíhalo převážně během prvních 4 hodin ($30,3 \pm 13,5$ %). Po 12 hodinách se $35,3 \pm 13,6$ % podané aktivity vyloučilo do moči. Menší vylučování v moči se objevilo u pacientů, kteří měli rozsáhlé kostní metastázy, bez ohledu na množství podaného radiofarmaka.

Biotransformace

Rozborem vzorků moči se zjistilo, že radioaktivita je přítomná jako intaktní komplex.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Produkty radiolýzy Sm-EDTMP prokázaly renální toxicitu u potkanů a psů s hladinou nulového účinku 2,5 mg/kg.

Opakované podávání dávek samaria (^{153}Sm)-EDTMP psům indikovalo mírně prodlouženou dobu obnovy potlačené kostní dřevě a periferních hematologických parametrů v porovnání s dobou potřebnou po podání jediné dávky.

Radioaktivní Sm-EDTMP nebyl testován na mutagenicitu/kancerogenicitu, ale vzhledem k dávce ozáření vyplývající z terapeutického působení je třeba předpokládat, že představuje genotoxicko/kancerogenní riziko.

Neradioaktivní Sm-EDTMP neprojevoval žádný mutagenní potenciál v sérii testů *in vivo* a *in vitro*. Tytéž výsledky byly pozorovány u Sm-EDTMP obohaceného radiolytickými degradanty.

Ve studii kancerogenního potenciálu EDTMP se při vysokých dávkách objevily u potkanů osteosarkomy. Vzhledem k nepřítomnosti genotoxických vlastností lze tyto účinky připsat chelatačním vlastnostem EDTMP, jež vedou k poruchám kostního metabolismu.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv Quadramet na reprodukci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Celkový EDTMP (jako EDTMP.H₂O)

Kalcium-EDTMP sodná sůl (jako Ca)

Celkový sodík (jako Na)

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

1 den od referenčního času uvedeného na štítku.

Použijte do 6 hodin od rozmrazení. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Quadramet se dodává zmrazený v suchém ledu.

Uchovávejte v původním balení v mrazničce při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Uchovávání musí být v souladu s místními předpisy pro radioaktivní látky.

6.5 Druh obalu a velikost balení

15 ml injekční lahvička z bezbarvého skla (typ I dle Evropského lékopisu) uzavřená chlorobutyl/kaučukovou zátkou potaženou teflonem s hliníkovým odlupovacím víčkem.

Každá lahvička obsahuje 1,5 ml (2 GBq při kalibraci) až 3,1 ml (4 GBq při kalibraci) injekčního roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podávání radiofarmak představuje pro ostatní osoby riziko zevního ozáření nebo kontaminace rozlitou močí, zvratky atd. Proto je třeba dodržovat požadavky radiační ochrany v souladu s národními předpisy.

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

(Viz bod 12 pro podrobné instrukce o přípravě produktu).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/97/057/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. února 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 12. prosince 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. DOZIMETRIE

Odhadované absorbované dávky ozáření průměrného dospělého pacienta při nitrožilní injekci Quadrametu jsou uvedeny v Tabulce 2. Dozimetrické odhady vycházely z klinických biodistribučních studií s použitím metod, které pro výpočty dávek ozáření vypracoval Výbor Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Společnosti nukleární medicíny (Society of Nuclear Medicine).

Jelikož se Quadramet vylučuje močí, byla radiační expozice založena na 4,8 hodinovém intervalu vyprazdňování moči. Odhady dávek ozáření pro kost a kostní dřev předpokládají, že se radioaktivita ukládá na povrchu kostí v souladu s autoradiogramy vzorků kostí pacientů, kteří dostávali Quadramet.

Dávky ozáření jednotlivých orgánů, které nemusí být cílovými orgány terapie, mohou být významně ovlivněny patofyziologickými změnami, vyvolanými postupem choroby. Toto je třeba vzít v úvahu při používání následující informace :

TABULKA 2 : ABSORBOVANÉ DÁVKY ZÁŘENÍ

Orgán	Absorbovaná dávka injikované aktivity (mGy/MBq)
Červená kostní dřev	1,54
Děloha	0,011
Hrudník	0,003
Játra	0,005
Kůže	0,004
Ledviny	0,018
Mozek	0,011
Nadledviny	0,009
Ovaria	0,008
Pankreas	0,005
Plíce	0,008
Povrch kostí	6,76
Slezina	0,004
Stěna močového měchýře	0,973
Stěna myokardu	0,005
Stěna sestupného tračníku	0,010
Stěna vzestupného tračníku	0,005
Štítná žláza	0,007
Svaly	0,007
Tenké střevo	0,006
Testes	0,005
Thymus	0,004
Žaludek	0,004
Žlučník	0,004
Efektivní dávka (mSv/MBq)	0,307

Efektivní dávka vyplývající z injikované aktivity 2 590 MBq je pro tento přípravek 796 mSv.

Pro podanou aktivitu 2 590 MBq je typická dávka ozáření cílového orgánu, kostních metastáz, 86,5 Gy a typické dávky ozáření kritických orgánů jsou: normální povrch kosti 17,5 Gy, červená kostní dřev 4,0 Gy, stěna močového měchýře 2,5 Gy, ledviny 0,047 Gy a ovaria 0,021 Gy.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Před podáním nechte přípravek rozmrazit při pokojové teplotě.

Roztok pro injekci je nutno před použitím vizuálně zkontrolovat. Musí být čirý bez částic. Kontrolující osoba si musí při prohlížení čirosti roztoku chránit zrak.

Aktivitu je třeba těsně před podáním změřit zařízením pro měření aktivity. Před podáním Quadrametu je nezbytné ověření aktivity, která má být podána a identifikace pacienta.

Z důvodů radiační bezpečnosti musí být pacient léčen v zařízení majících povolení k terapeutickému používání radioaktivních otevřených zdrojů ionizujícího záření. Pacient bude propuštěn, jakmile bude úroveň expozice vyhovovat limitům předepsaným platnými předpisy.

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu>