

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Quadramet 1,3 GBq/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml разтвор съдържа 1,3 GBq Самарий (^{153}Sm) лексидронам пентасодиум (samarium (^{153}Sm) lexidronam pentasodium) към датата на калибриране (отговарят на 20 до 80 $\mu\text{g/ml}$ самарий на флакон).

Специфичната активност на самарий е приблизително 16 – 65 MBq/mg самарий.

Всеки флакон съдържа 2-4 GBq към референтната дата.

Самарий-153 емитира както бета-частици със средна енергия, така и гама фотони, подходящи за образна диагностика и има радиоактивен период на полуразпад от 46,3 часа (1,93 дни). В таблица 1 са представени първичните радиационни емисии на самарий-153.

ТАБЛИЦА 1: САМАРИЙ-153 ДАННИ ЗА ОСНОВНИТЕ РАДИАЦИОННИ ЕМИСИИ

<u>Вид лъчение</u>	<u>Енергия (keV)*</u>	<u>Дял</u>
Бета	640	30%
Бета	710	50%
Бета	810	20%
Гама	103	29%

За бета-лъчението са дадени максималните енергии, средната енергия на бета частиците е 233 keV.

Помощно вещество с известно действие: натрий 8,1 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Прозрачен, безцветен до светложълт разтвор с рН вариращ от 7.0 до 8.5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Quadramet е предназначен за облекчаване на костните болки при пациенти с множествени остеобластни метастази в скелета, които при костна сцинтиграфия каптират маркирани с технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) бифосфонати.

Преди да се започне лечение, трябва да се докаже наличието на остеобластни метастази, които каптират маркирани с технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) бисфосфонати.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Quadramet следва да се прилага само от лекари с опит в приложението на радиофармацевтици и след пълна онкологична оценка на пациента от квалифицирани лекари.

Дозировка

Препоръчителната активност на Quadramet е 37 MBq на kg телесно тегло.

Бъбречно увреждане

Необходимо е внимателно се прецени каква активност ще се прилага, тъй като при тези пациенти е възможно повишено радиационно натоварване.

Педиатрична популация

Quadramet не се препоръчва за употреба от деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

Само за еднократна употреба.

Quadramet трябва да се прилага бавно интравенозно през стабилен венозен път за една минута. Не разреждайте Quadramet преди приложението.

При пациентите, които се повлияват положително от Quadramet, облекчаването на болката започва до една седмица след апликацията. Облекчаването на болката може да се задържи за 4 седмици до 4 месеца. Пациентите, при които се наблюдава облекчаване на болката, могат да бъдат насърчени от своя лекар да намалят употребата на опиоидни аналгетици..

Повторното приложение на Quadramet зависи от индивидуалния отговор на пациента към предходно лечение и от клиничните симптоми. Трябва да се спазва интервал от поне 8 седмици, за да може да се възстанови функцията на костния мозък.

Наличните данни за безопасността на повторното приложение са ограничени и се базират единствено на резултати от приложението на лекарството при пациенти по линия на т. нар. "милосърдна употреба".

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 12.

За подготовката на пациента вижте точка 4.4.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество (етилендиаминметилефосфонат (EDTMP)) или сходни фосфонатни съединения или която и да е от съставките, изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точка 4.6)
- Пациенти, на които в последните 6 седмици е била прилагана химиотерапия или външно облъчване на половината тяло.
- Едновременна употреба с миелотоксична химиотерапия (вж. точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Потенциал за свръхчувствителност или анафилактични реакции

Ако се появи свръхчувствителност или анафилактични реакции, приложението на лекарствения продукт трябва да бъде незабавно преустановено и да започне интравенозно лечение, ако е необходимо. За да има възможност за незабавно действие при спешност, необходимите лекарствени продукти и оборудване, като ендотрахеална тръба и респиратор, трябва да са на разположение.

Обосновка на индивидуалното съотношение полза/риск

За всеки пациент експозицията на радиация трябва да бъде оправдана от вероятната полза. Приложената активност при всеки случай трябва да бъде възможно най-ниската за постигане необходимия терапевтичен ефект.

Не се препоръчва прилагането на Quadramet при пациенти с данни за нарушен костномозъчен резерв в резултат на предходно лечение или заболяване, освен ако очакваната полза не надвишава рисковете от лечението.

Бъбречно увреждане

Необходимо е внимателно обмисляне на съотношението полза/риск при тези пациенти, тъй като е възможно повишено радиационно натоварване.

Педиатрична популация

За информация относно употребата в педиатричната популация вижте точка 4.2.

Необходима е да се вземе предвид показанието, тъй като ефективната доза на MBq е по-висока, отколкото при възрастни.

Не трябва да се използва едновременно с други бисфосфонати, ако се наблюдава интерференция при костни сканирания, получени от маркирани с технеций (^{99m}Tc) бисфосфонати.

Миелосупресия

Не се препоръчва лечение на пациенти с нарушена функция на костния мозък. Пълна кръвна картина трябва да се направи в рамките на 2 седмици преди началото на терапията. Следните прагове трябва да се вземат предвид преди стартиране на терапията:

- Хемоглобин $< 100 \text{ g/l}$
- Общ брой на белите кръвни клетки $< 5 \times 10^9/\text{l}$
- Абсолютен брой на неутрофилите $< 2 \times 10^9/\text{l}$
- Брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/\text{l}$

Подготовка на пациента

Пациентите трябва да се стимулират да пият (или да получат парентерални вливания) поне 500 мл течности преди инжектирането и да бъдат посъветвани след това да уринират колкото се може по-често, за да се намали радиационната експозиция на пикочния мехур.

Пациентите с проблеми с уринирането (обструкция или инконтиненция) трябва да бъдат катетеризирани след приложение, за да се сведе до минимум рискът от радиоактивно замърсяване на дрехите, спалното бельо и средата около пациента. Освобождаването на пациентите от болницата трябва да бъде съобразено с местните разпоредби.

Тъй като елиминирането на Quadramet е бързо, предпазните мерки, свързани с екскретираната радиоактивност в урината, трябва да бъдат съобразени с местните разпоредби.

След процедурата

Близкият контакт с бебета и бременни жени трябва да бъде ограничен в продължение на 48 часа.

Поради опасността от потискане на костномозъчната функция, след прилагането му се налага ежеседмично мониториране на количествените хематологични показатели за поне 8 седмици, започвайки от втората седмица след приложението на Quadramet, или докато не настъпи адекватно възстановяване на костномозъчната функция

Специфични предупреждения

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Паравенозното инжектиране трябва да се избягва поради риск от локална тъканна некроза. Инжектирането трябва задължително да бъде интравенозно, за да се избегне локално отлагане и облъчване. В случай на паравенозно инжектиране, инжектирането трябва незабавно да бъде спряно и мястото на инжектиране да се затопли и да се постави в повдигнато положение. При поява на лъчева некроза може да се наложи хирургическа интервенция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради опасността от адитивен ефект върху костния мозък, лечението не бива да се провежда успоредно с химиотерапия или радиотерапия с външно облъчване. Quadramet може да се дава след края на всяка от тези терапии, като се изчака костния мозък да се възстанови адекватно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Когато е необходимо да се приложат радиофармацевтични средства на жена с детероден потенциал, е важно да се определи дали тя е бременна. Всяка жена, при която е пропуснат месечен цикъл, следва да се приема за бременна до доказване на обратното. Ако имате съмнения относно вероятна бременност (ако при жената е пропуснат един менструален цикъл, ако менструацията е много нередовна и т.н.), на пациентката трябва да се приложат алтернативни методи, при които не се използва йонизиращо лъчение (ако има такива). Категорично трябва да се изключи вероятността пациентката да е бременна.

Контрацепция

Жени с детероден потенциал и мъжете трябва да използват ефективна контрацепция след приложението и през целия период на проследяването.

Бременност

Употребата на самариев (^{153}Sm) лексидронам пентанатрий е противопоказана при бременни жени (вж. точка 4.3).

Кърмене

Преди приложение на радиофармацевтици на майка, която кърми, трябва да се обмисли възможността за отлагане на приложението на радионуклида, докато майката спре да кърми.

Няма налични клинични данни, свързани с екскрецията на Quadramet в кърмата. Ако приложението се счита за необходимо, кърменето трябва да се замени с хранене с адаптирано мляко и изцедената кърма да се изхвърля.

Близкият контакт с бебета трябва да бъде ограничен в продължение на 48 часа.

Фертилитет

Не са извършвани проучвания за фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Quadramet може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В клинични проучвания при лица, получавали Quadramet, най-често съобщаваните реакции са тромбоцитопения, анемия и левкопения.

Най-важните сериозни нежелани реакции, свързани с Quadramet, са дисеминирана интраваскуларна коагулация, костномозъчна недостатъчност, свръхчувствителност, анафилактична реакция, интракраниален кръвоизлив, мозъчносъдов инцидент и компресия на гръбначния мозък.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следващата таблица включва наблюдаваните видове реакции и симптоми, сортирани по системно-органични класове. Посочените по-долу честоти, са дефинирани като е използвана следната конвенция:

Много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Нежелани реакции от клинични изпитвания и постмаркетингово наблюдение

Системо-органичен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много често	Тромбоцитопения ² Анемия ² Левкопения ²
	Нечесто	Дисеминирана интраваскуларна коагулация ² Костномозъчна недостатъчност ²
Нарушения на имунната система	Неизвестна честота	Свръхчувствителност ¹ Анафилактична реакция ¹
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечесто	Анорексия
Нарушения на нервната система	Нечесто	Интракраниален кръвоизлив Мозъчносъдов инцидент ² Компресия на гръбначния мозък ²
	Често	Замаяност
Стомашно-чревни нарушения	Често	Гадене
	Нечесто	Повръщане
	Неизвестна честота	Диария ¹
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечесто	Хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Често	Болка в костите ²
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Често	Астения

¹ Нежелани реакции от спонтанни съобщения

² Вижте раздел Описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Постмаркетинговите съобщения за тромбоцитопения включват отделни съобщения за вътречерепни кръвоизливи и случаи с летален изход.

При болни лекувани с Quadramet са наблюдавани спадане броя на белите кръвни клетки и тромбоцитите, както и анемия.

При клинични проучвания е наблюдавано спадане на левкоцитите и тромбоцитите до минимум от около 40 % до 50 % в сравнение с изходните нива. Това се наблюдава около 3 до 5 седмици след прилагането на медикамента и постепенно се възстановява до началното ниво за около 8 седмици след лечението.

Малкото пациенти, при които е наблюдавана хематопоеична токсичност от 3 или 4 степен преди това са били подложени или на радиотерапия с външно облъчване или на химиотерапия, или са имали бързопрогресиращо заболяване с евентуално засягане на костния мозък.

Един малък брой пациенти са съобщили за преходно увеличаване на костните болки малко след апликацията (flare reaction). Това състояние обикновено е леко, развива се в рамките на 72 часа след инжектирането и отзвучава спонтанно. Болките в такива случаи обикновено се купират с аналгетици.

При малко пациенти се е стигнало до компресия на гръбначния мозък или ствола, дисеминирана интраваскуларна коагулопатия или мозъчно-съдови инциденти. Появата на подобни симптоми може да се свърже с прогресията на основното заболяване при тези пациенти. Метастази в цервико-дорзалните отдели на гръбначния стълб крият повишен риск от компресия на гръбначния мозък.

Радиационната доза получена при терапевтична експозиция може да резултира в повишена честота на ракови заболявания и мутации. Винаги трябва да се внимава рисковете, свързани с радиацията да са по-ниски от тези от самото основно заболяване. Ефективната доза е 798 mSv, когато се прилага максималната препоръчителна активност 2 600 MBq за пациент с тегло 70 kg.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране с радиация в резултат на приложение на Quadramet, дозата, която ще се абсорбира от пациента трябва да се намали, когато е възможно, чрез увеличаване на елиминирането на радионуклида от организма чрез форсирана диуреза и често изпразване на пикочния мехур. Може да е от полза да се оцени приложената ефективна доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: различни радиофармацевтици за палиативно лечение на болка
АТС код: V10BX02

Механизъм на действие

Quadramet има афинитет към костната тъкан и се концентрира в зони с повишен обмен в непосредствена близост с хидроксиапатит.

Фармакодинамични ефекти

Проучвания на плъхове са показали, че Quadramet бързо се елиминира от кръвта и се натрупва в растежните зони на костния матрикс и по-специално в остеоидния слой, където се развива минерализацията.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични проучвания с планарни образни техники показват, че натрупването на Quadramet в лизирана и в здрава костна тъка се отнася като 5 към 1. Разликата в натрупването в лизирани и меки тъкани е 6 към 1. По този начин в областите с метастатично засягане се натрупват значително по-високи количества Quadramet в сравнение с околните участъци здрава кост.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

При хора Quadramet бързо се елиминира от кръвта. При 22 пациенти половин час след инжектирането само $9,6 \pm 2,8$ % от приложената радиоактивност остава в плазмата. След 4 и след 24 часа радиоактивността в плазмата спада от $1,3 \pm 0,7$ % до $0,05 \pm 0,03$ %.

Поемане от органи

Общото каптиране на Quadramet в скелетните кости е $65,5 \pm 15,5$ % от приложената радиоактивност. Проучването е при 453 пациента с различни първични тумори. Установена е положителна корелация между каптирането в скелета и броя на метастатичните огнища. От друга страна каптирането в костите е обратно пропорционално на радиоактивността в плазмата, измерена на тридесетата минута.

Елиминиране

Отделяне с урината се наблюдава основно през първите 4 часа ($30,3 \pm 13,5$ %). След 12 часа $35,3 \pm 13,6$ % от приложената радиоактивност е отделена с урината. Намалено отделяне с урината се наблюдава при болни с множествени костни метастази, като това не зависи от количеството приложен радиофармацевтик.

Биотрансформация

Изследвания на проби урина показват, че радиоактивността се представя като интактен комплекс.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката при пациенти с бъбречно увреждане не е охарактеризирана.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Продуктите, получени от радиолизата на Sm-EDTMP имат нефротоксичен ефект при плъхове и кучета. Максималната доза без токсичен ефект (no-effect-доза) е 2.5 mg/kg.

Многократното приложение на самарий (^{153}Sm)-EDTMP на кучета е свързано с леко удължаване на времето за възстановяване на хематологичните и костномозъчни параметри в сравнение с еднократното приложение.

Няма проучвания за мутагенните/карциногенни ефекти на радиоактивния Sm-EDTMP, но на база радиационната доза, получена от терапевтичната експозиция се приема, че е свързан с генотоксичен/карциногенен риск.

Поредица *in vivo* и *in vitro* тестове не показват мутагенен потенциал на нерадиоактивния Sm-EDTMP. Същите резултати са установени и за обогатен с радиолизни субстанции Sm-EDTMP.

При проучване на карциногенния потенциал на EDTMP при плъхове при високите дози са се развили остеосаркоми. При липсата на генотоксични свойства тези ефекти могат да бъдат свързани с хелиращите свойства на EDTMP, които водят до нарушения на костния метаболизъм.

Не са провеждани проучвания за оценка ефекта на Quadramet върху репродукцията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Общо EDTMP (като EDTMP.H₂O)

Калциев EDTMP натриева сол (като Ca)

Общо натрий (като Na)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1 ден след референтната за радиоактивността дата, означена на етикета.

Да се използва в рамките на 6 часа след размразяване. След като е бил размразен не бива да се замразява повторно.

6.4 Специални условия на съхранение

Quadramet се доставя замразен в сух лед.

Да се съхранява във фризер (-10°C до -20°C) в оригиналната опаковка.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

Съхранението на радиофармацевтиците трябва да се извършва съгласно националното законодателство за радиоактивни материали.

6.5 Данни за опаковката

Флакон от безцветно стъкло тип I според Европейската фармакопея с обем 15 ml, затворен със запушалка от естествена хлорбутилна гума с тефлоново покритие и алуминиево капаче.

Всеки флакон съдържа 1,5 ml (2 GBq при референтно време) до 3,1 ml (4 GBq при референтно време) инжекционен разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общо предупреждение

Радиофармацевтичните продукти трябва да се получават, използват и прилагат само от упълномощени лица в специално предназначени клинични условия. Тяхното получаване, съхранение, използване, прехвърляне и изхвърляне са предмет на разпоредбите и/или съответните лицензи на компетентната официална организация.

Радиофармацевтиците продукти трябва да се приготвят по начин, който удовлетворява фармацевтичните изисквания за качество и радиационна безопасност. Трябва да се вземат необходимите асептични мерки.

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 12.

Флаконът не трябва да се използва, ако целостта му се наруши по време на подготовката на този продукт.

Процедурите за приложение следва да се извършват по начин, който да сведе до минимум риска от замърсяване на лекарствения продукт и облъчване на операторите. Използването на адекватна защита е задължително .

Прилагането на радиофармацевтици създава рискове за околните посредством външна радиация или контаминиране с урина, повърнати материи и т.н.

Препаратът вероятно ще доведе до сравнително висока доза радиация за повечето пациенти. Прилагането на Quadramet може да доведе до значителна опасност за околната среда. Това

може да е от значение за семействата на лицата, подложени на лечение, или за широката общественост, в зависимост от нивото на приложена активност.

Трябва да се вземат подходящи предпазни мерки в съответствие с националните разпоредби по отношение на активността, елиминирана от пациентите, за да се избегнат каквито и да било замърсявания.

Quadramet може да съдържа ^{154}Eu с период на полуразпад от 8,5 години, който ще се задържи в скелета след терапия с Quadramet. Това трябва да се вземе предвид при изхвърлянето на радиоактивни отпадъци и когато се активират радиационни алармени системи.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/057/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05 февруари 1998
Дата на последно подновяване: 12 декември 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11. ДОЗИМЕТРИЯ

В таблица 3 са дадени изчислените абсорбирани дози след интравенозно приложение при средностатистически възрастен. Тези дозиметрични данни са изчислени на база клинични изпитвания за бионаличност по методите за изчисляване на радиационна доза, разработени от Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee на Дружеството по нуклеарна медицина

Понеже Quadramet се екскретира с урината радиационната експозиция се базира на интервали на уриниране през 4,8 часа. При изчисляването на дозите за кости и костен мозък се приема, че радиоактивността се натрупва по повърхността на костите, както е показано от авторадииограми на костни проби от пациенти лекувани с Quadramet.

ТАБЛИЦА 3 : ДОЗИ АБСОРБИРАНА РАДИАЦИЯ

Орган	Абсорбирана доза в зависимост от инжектираната активност (mGy/MBq)
Надбъбречни жлези	0.009
Мозък	0.011
Гръден кош	0.003
Пикочен мехур	0.004
Стена на възходящите отдели на дебело черво	0.005
Стена на низходящите отдели на дебело черво	0.010
Тънки черва	0.006
Миокард	0.005
Бъбреци	0.018
Черен дроб	0.005
Бели дробове	0.008
Мускули	0.007
Яйчници	0.008
Панкреас	0.005
Червен костен мозък	1.54
Костна повърхност	6.76
Кожа	0.004
Слезка	0.004
Стомах	0.004
Тестиси	0.005
Тимус	0.004
Щитовидна жлеза	0.007
Стена на пикочен мехур	0.973
Матка	0.011
Ефективна доза (mSv/MBq)	0.307

Ефективната доза е около 798 mSv в резултат на приложение на активност 2 600 MBq за възрастен човек с тегло 70 кг.

Радиационната доза за определени органи, които могат и да не са таргетните органи на лечението, може да бъде повлияна в значителна степен от патофизиологичните промени, породени от болестния процес. Това трябва да се има предвид при разглеждането на следните данни:

За приложена активност 2 600 MBq за възрастен с тегло 70 kg, типичната радиационна доза за целевия орган, метастази в скелета, е 86,8 Gy, а типичните радиационни дози за критичните органи са: нормални костни повърхности - 17,6 Gy, червен костен мозък - 4,0 Gy, стена на пикочния мехур - 2,5 Gy, бъбреци - 0,047 Gy и яйчници - 0,021 Gy.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Оставете продукта да се размрази на стайна температура преди да я приложите.

Проверете визуално разтвора преди да го приложите. Той трябва да е бистър и без частици. Работещият с продукта трябва да предпазва очите си при визуалната оценка на бистротата на разтвора.

Непосредствено преди прилагането трябва да се измери активността с калибратор. Преди да приложите Quadramet проверете дозата, която трябва да се аплицира и индентичността на пациента.

Всяко изтегляне от флакона трябва да се извършва при асептични условия. Флаконът никога не трябва да се отваря. След дезинфекция на запушалката разтворът трябва да бъде изтеглен през нея с помощта на еднократна спринцовка, снабдена с подходящо защитно екраниране, и стерилна игла за еднократна употреба или с помощта на одобрена автоматизирана система за приложение.

Продуктът не трябва да се използва, ако целостта на този флакон е нарушена.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

CIS bio international
Boîte Postale 32
F-91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

МЕТАЛНА КУТИЯ / ОЛОВЕН СЪД

съдържа Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Quadramet, 1,3 GBq/ml , инжекционен разтвор
самарий (^{153}Sm) лексидронам пентасодиум

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Самарий (^{153}Sm) лексидронам пентасодиум :1.3 GBq/ml към референтната дата.
(Отговарят на 20 до 80 $\mu\text{g/ml}$ самарий).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Общо EDTMP (като EDTMP. H_2O)
Калций-EDTMP натриева сол (като Ca)
Общо натрий (като Na)
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор във флакон за единична доза.

Обем: _____ ml

_____ GBq/флакон, _____ (12 часа ЦЕВ)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Радиоактивно лекарство.
Символ за радиоактивност

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: (ДД/ММ/ГГГГ)_ (12 часа ЦЕВ)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във фризер в оригиналната опаковка.

Да се използва в рамките на 6 часа след размразяване.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания..

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CIS bio international,
B.P. 32,
91192 GIF-SUR-YVETTE Cedex,
ФРАНЦИЯ

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/057/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида _____

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

не е включен Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Quadramet, 1,3 GBq/ml инжекционен разтвор
самарий (^{153}Sm) лексидронам пентасодиум
За интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ДД/ММ/ГГГГ _____ (12 часа ЦЕВ)

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида _____

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Обем: _____ ml

_____ GBq/флакон, _____ (12 часа ЦЕВ)

6. ДРУГО

Символ за радиоактивност.

Радиоактивно лекарство.

Производител: CIS bio international.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Quadramet 1,3 GBq/ml инжекционен разтвор

самарий (^{153}Sm) лексидронам пентасодиум
(samarium (^{153}Sm) lexidronam pentasodium)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар по нуклеарна медицина, който ще ръководи процедурата.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар по нуклеарна медицина. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява **Quadramet** и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да се използва **Quadramet**
3. Как се използва **Quadramet**
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява **Quadramet**
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Quadramet и за какво се използва

Quadramet съдържа активното вещество самариев (^{153}Sm) лексидронам пентанатрий.

Това лекарство е радиофармацевтичен продукт, предназначен само за терапия.

Quadramet се използва за лечение на болките в костите, които имате при Вашето заболяване.

Quadramet има много висок афинитет към тъканите на скелета. След като се инжектира той се натрупва в костните лезии. Quadramet съдържа малко количество радиоактивен елемент самарий (^{153}Sm). Чрез него се осигурява локално облъчване на костните лезии. По този начин се реализира палиативното му действие при костни болки.

Използването на Quadramet включва излагане на малки количества радиоактивност. Вашият лекар и лекарят по нуклеарна медицина са сметнали, че клиничната полза, която ще получите от процедурата с радиофармацевтика, надвишава риска от облъчването.

2. Какво трябва да знаете, преди да се използва Quadramet

Quadramet не трябва да се използва

- Ако сте алергични към самариев (^{153}Sm) лексидронам пентанатрий или подобни фосфонатни съединения, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна,
- Ако сте получавали химиотерапия или лъчетерапия на една половина от тяло в предходен период от 6 седмици.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар по нуклеарна медицина, преди да получите Quadramet.

- Ако имате нарушена бъбречна функция ще се наложи коригиране на лекарствената доза.
- Ако имате проблеми с уринирането (трудно отделяне или изпускане на урина), ще се използват специални методи за събиране на урината
- Ако сте лекувани с други бисфосфонати.
- Ако имате сериозно засягане на кръвните клетки.

Преди прилагане на Quadramet трябва:

- да направите сканиране на костите, за да се установи дали има вероятност да имате полза от Quadramet
- да пиете много вода преди началото на процедурата, за да уринирате колкото е възможно по-често през първите часове след изследването

Деца и юноши

Говорете с Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако сте на възраст под 18 години, тъй като този продукт може да не е подходящ за Вас.

Други лекарства и Quadramet

Трябва да кажете на Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременост и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар по нуклеарна медицина преди употребата на това лекарство.

Трябва да информирате Вашия лекар по нуклеарна медицина преди прилагането на Quadramet, ако има вероятност да сте бременна, ако е пропусната менструация или ако кърмите. Когато се съмнявате, важно е да се консултирате с Вашия лекар по нуклеарна медицина, който ще ръководи процедурата.

Ако сте бременна

Quadramet не трябва да се прилага при бременни жени.

Ако кърмите

Ако е необходимо приложение на Quadramet, кърменето трябва да се спре.

Шофиране и работа с машини

Счита се за малко вероятно Quadramet да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Quadramet съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се използва Quadramet

Има строги закони относно употребата, работата и изхвърлянето на радиофармацевтични продукти. Quadramet ще се използва само в специални контролирани зони. С този продукт ще работят само хора, които са обучени и квалифицирани да го използват безопасно и той ще Ви се прилага от тях. Тези лица ще предприемат специални мерки за безопасната употреба на този продукт и ще Ви информират за действията си.

Лекарят по нуклеарна медицина, ръководещ процедурата, ще вземе решение относно количеството Quadramet, което да бъде използвано във Вашия случай. Това ще бъде най-малкото количество, необходимо за постигане на желания ефект.

Количеството, което обикновено се препоръчва да се прилага на възрастен, е 37 MBq на kg телесно тегло (MBq: megabecquerel – единицата, използвана за изразяване на радиоактивност).

Приложение на Quadramet и провеждане на процедурата

Quadramet се поставя чрез бавно интравенозно инжектиране.

Този лекарствен проукт не следва да се прилага редовно или за продължително време. Повторно приложение е възможно 8 седмици след първата инжекция в зависимост от развитието на Вашето заболяване и ако кръвната Ви картина се е възстановила след предишната терапия.

Продължителност на поставянето

Вашият лекар по нуклеарна медицина ще Ви информира за обичайната продължителност на процедурата.

След приложение на Quadramet, трябва

- да избягвате близък контакт с малки деца и бременни жени в продължение на 48 часа след инжектирането
- да уринирате често, за да елиминирате продукта от тялото си. Лекарят по нуклеарна медицина ще Ви каже кога можете да напуснете болницата. В случай на изпускане на урина или затруднено уриниране, ще Ви бъде поставен уринарен катетър за приблизително 6 часа.

Вашият лекар ще взема кръвни проби всяка седмица в продължение на поне 8 седмици, за да проверява броя на тромбоцитите, белите и червените кръвни клетки, които може леко да се понижат вследствие на терапията.

Лекарят по нуклеарна медицина ще Ви информира, ако трябва да вземете специални предпазни мерки след получаване на това лекарство. Обърнете се към Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако имате някакви въпроси.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Quadramet

Предозиране е малко вероятно, тъй като ще получите само една доза Quadramet, прецизно контролирана от лекаря по нуклеарна медицина, ръководещ процедурата.

Въпреки това, в случай на предозиране, ще получите подходящото лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Quadramet, моля попитайте Вашия лекар по нуклеарна медицина, който ръководи процедурата.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Честотата на нежеланите реакции е:

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- Намаляване на броя на червените и белите кръвни клетки и тромбоцитите.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- Болка в костите
- Гадене
- Замаяност
- Прекомерна умора

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- Нарушение на кръвосъсирването
- Неспособност на костния мозък да произвежда кръвни и имунни клетки
- Интракраниален кръвоизлив
- Мозъчносъдов инцидент
- Компресия на гръбначния мозък
- Повръщане
- Прекомерно изпотяване
- Липса на апетит

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Свръхчувствителност
- Тежка алергична реакция
- Диария

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар по нуклеарна медицина. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Quadramet

Няма да Ви се налага да съхранявате това лекарство.

Това лекарство се съхранява под отговорността на специалист в подходящи помещения.

Съхранението на радиофармацевтичните лекарства ще бъде в съответствие с националното законодателство за радиоактивните материали.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Quadramet

- Активното вещество е самарий (^{153}Sm) лексидронам пентасодиум
Всеки ml разтвор съдържа 1,3 GBq самариев (^{153}Sm) лексидронам пентанатрий при референтното време (съответстващ на 20-80 $\mu\text{g/ml}$ самарий на флакон).
- Другите съставки са EDTMP, калций-EDTMP натриева сол, натрий, вода за инжекции.

Как изглежда Quadramet и какво съдържа опаковката

Quadramet е разтвор за инжекции.

Всеки флакон съдържа 1.5 ml (2 GBq при референтно време) до 3.1 ml (4 GBq при референтно време) разтвор за инжектиране.

Притежател на разрешението за употреба и производител
CIS bio international
Boîte Postale 32
F-91192 Gif-sur-Yvette cedex
Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Пълната КХП на Quadramet е предвидена като отделен документ в опаковката от продукта, с цел да осигури на медицинските специалисти друга допълнителна научна и практическа информация за приложението и използването на този радиофармацевтик.

Моля, вижте Кратката характеристика на продукта.