

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quadramet 1,3 GBq/ml injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 1,3 GBq samarium (^{153}Sm) leixidronam pentanatrium på referencedato. (svarende til 20 til 80 µg/ml samarium pr. hætteglas)

Samariums specifikke aktivitet er ca. 16 - 65 MBq/µg samarium.

Hvert hætteglas indeholder 2 - 4 GBq på referencedato.

Samarium-153 emitterer både middelen energi betapartikler og en billeddannende gammafoton og har en radioaktiv halveringstid på 46,3 timer (1,93 dage). De primære strålingsemissioner for samarium-153 er anført i Tabel 1.

TABEL 1 : DE VÆSENTLIGSTE STRÅLINGSEMISSIONSDATA FOR SAMARIUM-153

<u>Stråling</u>	<u>Energi (keV)*</u>	<u>Forekomst</u>
Beta	640	30%
Beta	710	50%
Beta	810	20%
Gamma	103	29%

* De maksimale energier er opført for betaemissioner; den gennemsnitlige betapartikelenergi er 233 keV.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: natrium 8,1 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til lysegul opløsning med pH mellem 7,0 og 8,5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Quadramet er indiceret til lindring af knoglesmerter hos patienter med multiple smertefulde osteoblastiske knoglemetastaser, som optager technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-mærkede bisfosfonater på knoglescanning.

Tilstedeværelsen af osteoblastiske metastaser, der optager technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-mærkede bisfosfonater, skal bekræftes inden behandlingen.

4.2 Dosering og administration

Quadramet bør kun indgives efter fyldestgørende onkologisk evaluering af patienten af en kvalificeret læge, der har erfaring i brugen af radioaktive lægemidler.

Dosering

Den anbefalede aktivitet af QUADRAMET er 37 MBq per kg legemsvægt

Nedsat nyrefunktion

Det skal overvejes grundigt, hvor megen aktivitet, der skal administreres, da der er risiko for øget strålingseksponering hos sådanne patienter.

Pædiatrisk population

Quadramet bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Administration

Kun til engangsbrug.

Quadramet skal injiceres langsomt (ca. 1 min.) intravenøst gennem et intravenøst kateder. Quadramet bør ikke fortyndes før brug.

Patienter, der responderer på Quadramet, oplever sædvanligvis en begyndende smertelindring inden for 1 uge efter behandlingen. Smertelindringen kan vare fra 4 uger op til 4 måneder. Patienter, som oplever nedsat smerte, kan af deres læge blive opfordret til at nedsætte deres forbrug af opioid analgetikum.

Gentagen indgivelse af Quadramet bør være baseret på den individuelle patients respons på tidligere behandling samt på kliniske symptomer. Et mindste interval på 8 uger bør overholdes under forudsætning af generhvervelse af tilstrækkelig knoglemarvsfunktion.

Data vedrørende sikkerheden i forbindelse med gentagen dosering er begrænset og baseret på specielle udleveringer (compassionate use) af produktet.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 12.

For klargøring af patienten, se pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof (ethylendiamintetramethylenphosphonat (EDTMP)) eller lignende fosfonater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Patienter, som har modtaget kemoterapi eller ekstern halvkropsbestrålingsbehandling inden for 6 uger før.
- Sideløbende brug med myelotoksisk kemoterapi (se pkt. 4.5)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Potentiale for overfølsomhedsreaktioner og anafylaktiske reaktioner

Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner eller anafylaktiske reaktioner, skal indgivelsen af lægemidlet ophøre straks, og intravenøs behandling skal indledes, hvis det er nødvendigt. For at gøre det muligt at handle straks i akutte tilfælde skal de nødvendige lægemidler og det nødvendige udstyr, såsom endotrakeal tube og respirator, være umiddelbart tilgængelige.

Individuel begrundelse for benefit/risk-forholdet

Hos hver patient skal eksponeringen for stråling kunne begrundes med den forventede fordel. Den administrerede aktivitet skal i alle tilfælde være så lav som rimeligt mulig til at opnå den nødvendige diagnostiske virkning.

Hos patienter med påvist kompromitteret knoglemarvsreserve som resultat af tidligere behandling eller sygdom anbefales brugen af Quadramet ikke, medmindre den mulige fordel ved behandlingen opvejer risiciene.

Nedsat nyrefunktion

Benefit/risk-forholdet skal evalueres grundigt hos sådanne patienter, da der er en risiko for øget strålingseksponering.

Pædiatrisk population

For oplysninger om brug hos den pædiatriske population, se pkt. 4.2.

Omhyggelig overvejelse af indikationen er påkrævet, da den effektive dosis pr. MBq er højere end hos voksne.

Det må ikke anvendes sideløbende med andre bisfosfonater, hvis der ses en interferens på technetium (^{99m}Tc)-mærkede bisfosfonat-knoglescanninger.

Myelosuppression

Behandling af patienter med nedsat knoglemarvsfunktion frarådes. Der skal indhentes komplette blodbilleder inden for 2 uger før start af behandlingen. Følgende tærskler skal tages i betragtning forud for påbegyndelse af behandlingen:

- hæmoglobin $< 100 \text{ g/l}$
- totalt leukocyttal $< 5 \times 10^9/\text{l}$
- absolut neutrofiltal $< 2 \times 10^9/\text{l}$
- trombocytal $< 100 \times 10^9/\text{l}$

Klargøring af patienten

Patienten bør opmuntres til at indtage (eller ved intravenøs indgivelse at modtage) mindst 500 ml væske inden injektionen, og patienten bør opmuntres til at tømme blæren så ofte som muligt efter injektionen for at mindske bestråling af blæren.

Patienter med urinvejsproblemer (obstruktion eller inkontinens) bør kateteriseres efter administration for at minimere risikoen for radioaktiv kontaminering af tøj, sengetøj og patientens omgivelser. Patienten skal udskrives i overensstemmelse med lokale bestemmelser.

Da clearance af Quadramet er hurtig, skal forholdsreglerne vedrørende udskilt urinradioaktivitet stemme overens med lokaleretningslinjer.

Efter proceduren

Tæt kontakt med spædbørn og gravide kvinder bør begrænses i 48 timer.

På grund af mulig knoglemarvshæmning efter indgivelse bør blodtællingen monitoreres hver uge i mindst 8 uger, begyndende 2 uger efter indgivelse af Quadramet, eller indtil der er generhvervet tilstrækkelig knoglemarvsfunktion.

Specifikke advarsler

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Paravenøs injektion skal undgås på grund af risikoen for lokal vævsnekrose. Injektionen må udelukkende være intravenøs for at undgå lokal aflejring og bestråling. I tilfælde af paravenøs injektion skal injektionen standses med det samme, og injektionsstedet skal opvarmes og hviles i en hævet position. Hvis der forekommer strålingsnekrose, kan der være behov for kirurgisk intervention.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af muligheden for additiv virkning på knoglemarven bør behandlingen ikke gives samtidig med kemoterapi eller ekstern strålebehandling. Quadramet kan gives efter hver af disse behandlinger, efter at der er taget hensyn til tilstrækkelig generhvervelse af knoglemarvsfunktionen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Når det er hensigten at indgive radioaktive præparater til en kvinde i den fertile alder, er det vigtigt at afgøre, om hun er gravid, eller hun ikke er gravid. Enhver kvinde, hvis menstruation er udeblevet, skal anses for gravid, indtil andet er påvist.

Hvis det er usikkert, om kvinden muligvis er gravid (hvis menstruationen er udeblevet, hvis menstruationen er meget uregelmæssig osv.), skal patienten tilbydes en anden teknik uden brug af ioniserende stråling (hvis dette findes). Muligheden for graviditet skal udelukkes helt.

Kontraception

Kvinder i den fertile alder og mænd skal anvende sikker kontraception efter indgivelsen og i hele opfølgingsperioden.

Graviditet

Brugen af samarium (^{153}Sm) leixidronam pentanatrium er kontraindiceret til gravide kvinder (se pkt. 4.3).

Amning

Før indgivelse af et radiofarmaka til en moder, der ammer, bør det overvejes, om det er muligt at udskyde indgivelse af et radionuklid, indtil moderen er ophørt med at amme.

Der er ingen tilgængelige kliniske data vedrørende udskillelse af Quadramet i modermælk. Hvis administrationen anses for nødvendig, bør modermælkserstatning sættes i stedet for amning, og den udpumpede modermælk kasseres.

Tæt kontakt med spædbørn bør begrænses i 48 timer.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Quadramet kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske forsøg med personer, der blev behandlet med Quadramet, var de hyppigst indberettede reaktioner trombocytopeni, anæmi og leukopeni.

De vigtigste alvorlige bivirkninger forbundet med Quadramet er dissemineret intravaskulær koagulation, knoglemarvssvigt, overfølsomhed, anafylaktisk reaktion, intrakraniell blødning, cerebrovaskulær hændelse og rygmarvskompression.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende tabel subsumerer de observerede reaktionstyper og symptomer sorteret efter systemorganklasse. De nedenfor angivne hyppigheder er defineret ved hjælp af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger fra kliniske forsøg og overvågning efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Trombocytopeni ² Anæmi ² Leukopeni ²
	Ikke almindelig	Dissemineret intravaskulær koagulation ² Knoglemarvssvigt ²
Immunsystemet	Ikke kendt	Overfølsomhed ¹ Anafylaktisk reaktion ¹
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Anoreksi
Nervesystemet	Ikke almindelig	Intrakraniell blødning Cerebrovaskulær hændelse ² Rygmarvskompression ²
	Almindelig	Svimmelhed
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme
	Ikke almindelig	Opkastning
	Ikke kendt	Diaré ¹
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Knoglesmerter ²
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Asteni

¹ Bivirkninger fra spontan indberetning

² Se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Rapporter, der er fremkommet efter markedsføringen, om trombocytopeni omfatter enkelte rapporter om intrakraniell blødning og tilfælde med dødelig udgang.

Der blev observeret nedgang i antallet af hvide blodlegemer og blodplader samt anæmi hos patienter, som fik Quadramet.

I kliniske forsøg gik antallet af hvide blodlegemer og blodplader ned til et minimum på cirka 40 % til 50 % af basislinien 3 til 5 uger efter indgivelse af en dosis og vendte som regel tilbage til niveauerne før behandlingen 8 uger efter behandlingen.

De få patienter, som oplevede en 3. eller 4. grads hæmatopoietisk toksicitet, havde som regel enten en anamnese med nylig ekstern strålebehandling eller kemoterapi eller havde en hurtigt fremadskridende sygdom med eventuel inddragelse af knoglemarven.

Et lille antal patienter har rapporteret en forbigående øget knoglesmerteintensitet kort efter injektionen (flare reaction). Dette er normalt mildt og selvbegrænsende og forekommer inden for 72 timer efter injektionen. Sådanne reaktioner reagerer normalt på analgetika.

Nogle få patienter oplevede rygmarvs- eller rodkompression, dissemineret intravaskulær koagulation og cerebrovaskulære hændelser. Forekomsten af disse hændelser kan kædes sammen med udviklingen af patientens sygdom. Når der forekommer spinale metastaser ved det cervicis-dorsale niveau, kan en forøget risiko for rygmarvskompression ikke udelukkes.

Strålingsdosen som følge af den terapeutiske dosis kan resultere i højere forekomst af cancer og mutationer. Det er i alle tilfælde nødvendigt at sikre, at risiciene ved bestråling er mindre end ved selve sygdommen. Den effektive dosis er 798 mSv, når den maksimalt anbefalede aktivitet på 2.600 MBq administreres til en patient på 70 kg.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af administration af en strålingsoverdosis med Quadramet skal den absorberede dosis til patienten reduceres, hvor det er muligt, ved at øge elimineringen af radionuklid fra kroppen ved hjælp af forceret diurese og hyppig blæretømning. Det kan være nyttigt at estimere den effektive dosis, der blev givet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Diverse smertelindrende, radioaktive lægemidler.
ATC kode: V10BX02

Virkningsmekanisme

Quadramet har en affinitet for knoglevæv og koncentrerer sig i områder med knogleomsætning i intim forbindelse med hydroxyapatit.

Farmakodynamisk virkning

Studier med rotter har påvist, at Quadramet hurtigt forlader blodet og lokaliseres i knoglematrixvækstområder, især osteoidlaget, som gennemgår mineralisering.

Klinisk virkning og sikkerhed

I kliniske studier, hvor der anvendes planar billedteknik, akkumuleres Quadramet med en fordeling mellem forandret og normalt knoglevæv på ca. 5 : 1 og mellem forandret og normalt blødt væv på ca. 6 : 1. Områder med metastatisk beskadigelse kan derfor akkumulere signifikant større mængder Quadramet end omkringliggende normale knogler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Quadramet renses hurtigt fra blodet hos patienter. Tredive minutter efter en injektion af midlet til 22 patienter var kun $9,6 \pm 2,8$ % af den indgivne dosis tilbage i plasma. Ved 4 og 24 timer var plasma radioaktiviteten gået ned fra $1,3 \pm 0,7$ % til $0,05 \pm 0,03$ %.

Optagelse i organer

Den samlede optagelse i knoglerne af Quadramet i studier med 453 patienter med forskellige former for primære maligniteter var $65,5 \pm 15,5$ % af den indgivne radioaktivitet. Der blev konstateret en positiv korrelation mellem optagelse i knogler og antallet af steder med metastaser. Til sammenligning var optagelsen i knogler omvendt proportional med plasmaradioaktiviteten ved 30 minutter.

Elimination

Urinudskillelse skete fortrinsvis i løbet af de 4 første timer ($30,3 \pm 13,5$ %). Ved 12 timer var $35,3 \pm 13,6$ % af den indgivne dosis udskilt i urinen. Der skete mindre udskillelse i urinen hos patienter, som havde omfattende knoglemetastaser, uanset mængden af den indgivne radioaktive medicin.

Biotransformation

Ved en analyse af urinprøver konstateredes det, at der var radioaktivitet til stede som intakt kompleks.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke blevet beskrevet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Radiolyseprodukterne af Sm-EDTMP viste nyretoksicitet hos rotter og hunde med et nulvirksomt niveau på 2,5 mg/kg.

Ved indgivelse af gentagne doser samarium (^{153}Sm)-EDTMP til hunde sås det, at det tog lidt længere tid, inden de nedsatte parametre i knoglemarv og perifert blod rettede sig end efter indgivelse af en enkelt dosis.

Radioaktiv Sm-EDTMP er ikke blevet testet for mutagenicitet/carcinogenicitet, men på grund af strålingsdoserne efter den terapeutiske indgivelse, bør man regne med, at det udgør en genotoksisk/carcinogen risiko.

Ved ikke-radioaktiv Sm-EDTMP konstateredes intet mutagenpotentiale ved en gruppe *in vivo* og *in vitro* tests. De samme resultater blev observeret for Sm-EDTMP beriget med radiolysenedbrydende stoffer.

I et studie af EDTMP vedrørende carcinogent potentiale forekom der osteosarkomer hos rotter ved høje doser. I fravær af genotoksiske egenskaber kan disse virkninger tillægges EDTMP chelat-egenskaber, som fører til øgede metabolismeforstyrrelser.

Der er ikke udført undersøgelser for at vurdere Quadramet virkning på fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Total EDTMP (som EDTMP·H₂O)
Calcium-EDTMP natriumsalt (som Ca)
Total natrium (som Na)
Vand til injektioner

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

1 dag efter aktivitetens referenceklokkeslæt, som er angivet på etiketten.

Skal anvendes inden for 6 timer efter optøning. Må ikke nedfryses igen efter optøning.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Quadramet leveres frosset i tør is.

Opbevares i dybfryser ved -10°C til -20°C i den originale emballage.

Se opbevaringsbetingelser efter optøning af lægemidlet i pkt. 6.3.

Opbevaring af radioaktive lægemidler skal ske i overensstemmelse med nationale retningslinjer for radioaktive materialer.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

15 ml europæiske farmakopé, farveløs, type I, glas hætteglas lukket med teflonbelagt gummiprop (klorobutyl/naturligt gummi) og aluminiumskapsel.

Hvert hætteglas indeholder 1,5 ml (2 GBq på referencetidspunktet) til 3,1 ml (4 GBq på referencetidspunktet) opløsning til injektionsvæske.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Generel advarsel

Radioaktive præparater må udelukkende modtages, anvendes og indgives af autoriserede personer på godkendte kliniske afdelinger. Præparaternes modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse er underlagt de relevante officielle organisationers retningslinjer og/eller relevante tilladelser.

Radiofarmaka skal klargøres på en sådan måde, at både strålingssikkerhed og farmaceutiske kvalitetskrav opfyldes. Passende aseptiske forsigtighedsregler skal tages.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 12.

Hvis det på noget tidspunkt under klargøringen af dette præparat er usikkert, om hætteglasset er intakt, må det ikke bruges.

Administrationsprocedurerne skal udføres på en sådan måde, at risikoen for lægemiddelkontaminering og bestråling af personalet minimeres. Tilstrækkelig afskærmning er påbudt.

Indgivelse af radioaktive lægemidler indebærer risici for andre personer fra ekstern stråling eller kontamination fra urinspild, opkastning m.m.

Præparatet vil sandsynligvis resultere i en forholdsvis høj stråledosis for de fleste patienter. Administration af Quadramet kan medføre en betydelig miljørisiko. Dette kan være bekymrende for den nærmeste familie til de personer, der gennemgår behandling, eller den brede offentlighed afhængigt af aktivitetsniveauet.

Der bør tages passende forholdsregler i overensstemmelse med de nationale regler vedrørende den aktivitet, som patienterne udskiller, for at undgå enhver kontaminering.

Quadramet kan indeholde ¹⁵⁴-Eu med en halveringstid på 8,5 år, som forbliver i skelettet efter behandling med Quadramet. Dette skal tages i betragtning ved bortskaffelse af radioaktivt affald og i tilfælde af aktive strålingsalarmsystemer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/057/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. februar 1998
Dato for seneste fornyelse: 12. december 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11. DOSIMETRI

De anslåede, absorberede bestrålingsdoser hos en gennemsnitlig voksen patient i forbindelse med en intravenøs injektion med Quadramet fremgår af Tabel 3. Dosimetrivurderingerne blev baseret på kliniske biodistributionsstudier, hvor der anvendtes metoder, udviklet til beregning af bestrålingsdoser af Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee of the Society of Nuclear Medicine.

Da Quadramet udskilles i urinen, blev størrelsen af bestrålingsdosen baseret på et urinudtømningsinterval på 4,8 timer. Ved vurderingerne af bestrålingsdoser for knogler og marv antages det, at radioaktiviteten aflejres på knoglefladerne i overensstemmelse med autoradiogrammer af knogleprøver, taget fra patienter, som fik Quadramet.

TABEL 3 : ABSORBEREDE STRÅLINGSDOSER

Organ	Absorberet dosis pr. injiceret aktivitet (mGy/MBq)
Binyrer	0,009
Hjerne	0,011
Bryst	0,003
Galdeblære	0,004
Øvre tyktarm	0,005
Nedre tyktarm	0,010
Tyndtarm	0,006
Myokardievæg	0,005
Nyrer	0,018
Lever	0,005
Lunger	0,008
Muskel	0,007
Ovarier	0,008
Bugspytkirtel	0,005
Rød knoglemarv	1,54
Knogleoverflader	6,76
Hud	0,004
Milt	0,004
Mave	0,004
Testikler	0,005
Thymus	0,004
Thyroid	0,007
Urinblærevæg	0,973
Uterus	0,011
Effektiv dosis (mSv/MBq)	0,307

Den effektive dosis efter indgivelse af en aktivitet på 2.600 MBq til en voksen, der vejer 70 kg, er ca. 798 mSv.

Stråledosen til specifikke organer, som muligvis ikke er målet for behandlingen, kan blive påvirket signifikant af patofysiologiske ændringer, fremkaldt af sygdomsprocessen. Dette bør tages i betragtning, når følgende information anvendes.

For en administreret aktivitet på 2.600 MBq for en voksen, der vejer 70 kg, er den typiske strålingsdosis til målorganet, skeletmetastaser, 86,8 Gy, og de typiske strålingsdoser til de vitale organer er: normale knogleoverflader 17,6 Gy, rød knoglemarv 4,0 Gy, urinblærens væg 2,5 Gy, nyrer 0,047 Gy og æggestokke 0,021 Gy.

12. INSTRUKTIONER FOR FREMSTILLING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

Lad produktet tø op ved stuetemperatur før anvendelse.

Injektionsopløsningen skal undersøges visuelt inden brug. Den bør være klar uden partikler. Operatøren bør være forsigtig og beskytte øjnene, mens opløsningen undersøges for urenheder.

Aktiviteten bør måles med en dosiskalibrator, umiddelbart inden stoffet injiceres. Verificering af den korrekte dosis bør kontrolleres, ligesom patientens ID bør kontrolleres en sidste gang umiddelbart inden indgivelse af Quadramet.

Udtrækninger skal udføres under aseptiske forhold. Hætteglasset må aldrig åbnes. Efter desinfektion af proppen skal opløsningen trækkes ud gennem proppen ved hjælp af en enkeltdosisprøjte med påsat egnet beskyttende afskærmning og en steril engangskanyle eller ved hjælp af et godkendt automatiseret applikationssystem.

Hvis det er usikkert, om hætteglasset er intakt, må præparatet ikke bruges.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Yderligere information om Quadramet findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

CIS bio international
Boîte Postale 32
F-91192 Gif-sur-Yvette cedex
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af lægemidlet.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**METALÆSKE/BLYBEHOLDER**

med ”Blå boks”

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quadramet 1,3 GBq/ml injektionsvæske, opløsning
samarium (^{153}Sm) lexicidronam pentanatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Samarium (^{153}Sm) lexicidronam pentanatrium: 1,3 GBq/ml på referencedato.
(svarende til 20 - 80 µg/ml samarium)

3. LIST OVER HJÆLPESTOFFER

Total EDTMP (SOM EDTMP·H₂O)
Calcium-EDTMP natriumsalt (som Ca)
Total natrium (som Na)
Vand til injektioner

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion i enkeltdosis hætteglas.

Vol.: _____ ml

_____ GBq/hætteglas, _____ (12 h CET)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægningssedlen inden brug.

Til intravenøst brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN****7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Radioaktivt lægemiddel.
Radioaktivitetssymbol

8. UDLØBSDATO

EXP: DD/MM/ÅÅÅÅ (12 h CET)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i dybfryser i den originale yderpakning

Bruges inden 6 timer fra optøning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVNDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/97/057/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch : _____

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS**

uden "Blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Quadramet 1,3 GBq/ml injektionsvæske, opløsning.
samarium (¹⁵³Sm) lexicidronam pentanatrium
Til intravenøst brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP: DD/MM/ÅÅÅÅ (12 h CET)

4. BATCHNUMMER

Batch: _____

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Vol.: _____ ml

_____ GBq/hætteglas _____ (12 h CET)

6. ANDET

Radioaktivitetssymbol
Radioaktivt lægemiddel.

Producent: CIS bio international.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Quadramet 1,3 GBq/ml injektionsvæske, opløsning. samarium (¹⁵³Sm) leixidronam pentanatrium.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg den nuklearmedicinske læge, som overvåger proceduren, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt den nuklearmedicinske læge, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Quadramet
3. Sådan skal du bruge Quadramet
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Quadramet indeholder det aktive stof samarium (¹⁵³Sm) leixidronam pentanatrium.

Dette lægemiddel er et radiofarmaceutisk produkt, som kun må anvendes til behandling.

Quadramet anvendes til behandling af knoglesmerter, som er forårsaget af din sygdom.

Quadramet har en høj affinitet for knoglevæv. Når det er injiceret, koncentrerer det sig i knoglelæsionerne. Da Quadramet indeholder små mængder af et radioaktivt grundstof, samarium (¹⁵³Sm), afgives der bestråling lokalt til knoglelæsionerne, hvorved der sker lindring af knoglesmerter.

Anvendelsen af Quadramet indebærer, at du bliver udsat for mængder af radioaktivitet. Din læge og nuklearmedicineren har overvejet, om den kliniske fordel, som du vil få af proceduren med det radioaktive lægemiddel, opvejer risikoen på grund af stråling.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Quadramet

Brug ikke Quadramet:

- Hvis du er allergisk over for samarium (¹⁵³Sm) leixidronam pentanatrium eller lignende fosfonatforbindelser eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- Hvis du er gravid eller tror, du kan være gravid.
- Hvis du har fået behandling med kemoterapi eller hemibody-strålebehandling i en forudgående periode på 6 uger.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med din nuklearmedicinske læge, før du bruger Quadramet.

- Hvis din nyrefunktion er nedsat, vil mængden af den medicin du modtager, blive tilpasset hertil.
- Hvis du har urinvejsproblemer (obstruktion eller inkontinens), vil der blive udvist særlig omhu ved opsamling af urin.
- Hvis du har fået behandling med andre bisfosfonater.
- Hvis du har kraftigt påvirkede blodtal.

Før administration af Quadramet skal du:

- have foretaget en knoglescanning for at fastslå, om det er sandsynligt, at du vil få gavn af Quadramet
- drikke rigeligt med vand før påbegyndelse af proceduren for at urinere så ofte som muligt i løbet af de første timer efter forsøget

Børn og unge

Tal med din nuklearmedicinske læge, hvis du er under 18 år, da dette produkt måske ikke er egnet til dig.

Brug af andre lægemidler sammen med Quadramet

Fortæl det til din nuklearmedicinske læge, hvis du tager, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge den nuklearmedicinske læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Du skal informere den nuklearmedicinske læge inden indgivelse af Quadramet, hvis der er en mulighed for, at du kan være gravid, hvis en menstruation er udeblevet, eller hvis du ammer. Hvis du er i tvivl, er det vigtigt, at du spørger den nuklearmedicinske læge, som skal overvåge proceduren, til råds.

Hvis du er gravid

Quadramet må ikke indgives til gravide kvinder.

Hvis du ammer

Hvis Quadramet-administration er nødvendig, skal amningen stoppes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Quadramet vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Quadramet indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Quadramet

Der er strenge lovkrav vedrørende brug, håndtering og bortskaffelse af radioaktive lægemidler.

Quadramet vil kun blive brugt i særlige, kontrollerede områder, og præparatet vil kun blive håndteret og givet til dig af personale, der er trænet og kvalificeret i at bruge det sikkert. Disse personer vil være særligt omhyggelige med at anvende dette lægemiddel på en sikker måde og vil informere dig om deres handlinger.

Den nuklearmedicinske læge, der overvåger proceduren, vil afgøre, hvilken mængde Quadramet, der skal administreres i dit tilfælde. Det vil være den mindste mængde, der er nødvendig for at opnå den ønskede effekt.

Den mængde, der normalt anbefales til en voksen, er 37 MBq per kg legemsvægt (MBq: megabecquerel, den enhed, der anvendes til at udtrykke radioaktivitet).

Administration af Quadramet og gennemførelse af proceduren

Quadramet gives ved langsom injektion ind i en vene.

Dette lægemiddel er ikke beregnet til at blive injiceret regelmæssigt eller vedvarende. Indgivelsen kan imidlertid gentages 8 uger efter injektionen, afhængigt af hvordan din sygdom har udviklet sig, og om blodtallene har nået acceptable niveauer efter den foregående behandling.

Behandlingens varighed

Din nuklearmedicinske læge vil informere dig om procedures sædvanlige varighed

Efter administration af Quadramet skal du

- undgå enhver tæt kontakt med små børn og gravide kvinder i 48 timer efter injektionen.
- lade vandet hyppigt, så lægemidlet kan komme ud af kroppen. Den nuklearmedicinske læge vil fortælle dig, hvornår du kan blive udskrevet. Ved urininkontinens eller urinobstruktion får du opsat et urinkateter i cirka 6 timer.

Din læge vil tage blodprøver ugentligt i mindst 8 uger for at kontrollere dine blodplader, antallet af hvide og røde blodlegemer, som kan falde en smule på grund af behandlingen.

Den nuklearmedicinske læge vil informere dig, hvis du skal tage nogen særlige forholdsregler, efter at du har fået dette lægemiddel. Kontakt den nuklearmedicinske læge, hvis du har nogen spørgsmål.

Hvis du har fået for meget Quadramet

En overdosering er usandsynlig, da du kun vil få en enkelt dosis Quadramet, som kontrolleres nøje af den nuklearmedicinske læge, der fører tilsyn med proceduren.

I tilfælde af overdosering vil du dog modtage den passende behandling.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af Quadramet, bedes du spørge den nuklearmedicinske læge, som fører tilsyn med proceduren.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Hyppigheden af bivirkninger er:

Meget almindelig : kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer

- Fald i røde og hvide blodlegemer og blodplader.

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- Knoglesmerter
- Kvalme
- Svimmelhed
- Udtalt træthed

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- Koagulationsforstyrrelse
- Manglende produktion af blod og immunceller i knoglemarven
- Intrakranielt blødning
- Cerebrovaskulær hændelse
- Rygmarvskompression
- Opkastning
- Øget svedtendens
- Appetitløshed

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

- Overfølsomhed
- Alvorlig allergisk reaktion
- Diarré

Indberetning af bivirkninger

Hvis du får bivirkninger, bør du tale med din nuklearmedicinske læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Du skal ikke opbevare dette lægemiddel.

Dette lægemiddel opbevares på en dertil bestemt lokalitet under ansvar af specialisten.

Opbevaring af radioaktive lægemidler foregår i henhold til nationale bestemmelser vedrørende radioaktive materialer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Quadramet indeholder

- Aktivt stof: samarium (^{153}Sm) lexidronam pentanatrium.
Hver ml opløsning indeholder 1,3 GBq samarium (^{153}Sm) lexidronam pentanatrium på referencetidspunktet. (svarende til 20-80 µg/ml samarium pr. hætteglas).
- Øvrige indholdsstoffer: EDTMP, calcium-EDTMP natriumsalt, natrium, vand til injektioner.

Udseende og pakningsstørrelser

Quadramet er en opløsning til injektion.

Hvert hætteglas indeholder 1,5 ml (2 GBq på referencetidspunktet) til 3,1 ml (4 GBq på referencetidspunktet) opløsning til injektionsvæske.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

CIS bio international
Boîte Postale 32
F-91192 Gif-sur-Yvette cedex
Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

De kan finde yderligere information om Quadramet på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale

Det fuldstændige produktresumé for Quadramet leveres som et separat dokument i produktpakningen med henblik på at give sundhedspersonalet yderligere videnskabelige og praktiske oplysninger om administration og brug af dette radioaktive lægemiddel.

Der henvises til produktresuméet.