

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Quadramet 1,3 GBq/mL otopina za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL otopine sadrži 1,3 GBq samarijevog [¹⁵³Sm] leksidronampentanatrija, na referentni datum (što odgovara 20 do 80 µg/mL samarija po bočici).

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

Jedna bočica sadrži 2 – 4 GBq na referentni datum.

Samarij-153 emitira beta čestice srednje energije i gama foton koji omogućuje scintigrafiju, i ima poluvijek 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 s poznatim učinkom: 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 bisfosfonate obilježene tehnecijem [^{99m}Tc].

Postojanje osteoblastičnih metastaza koje na sebe vežu bisfosfonate obilježene tehnecijem [^{99m}Tc] mora se 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 aktivnost Quadrameta iznosi 37 MBq po kilogramu tjelesne težine.

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je pažljivo razmatranje aktivnosti koja će se primijeniti jer je u takvih bolesnika moguće povećano izlaganje zračenju.

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Samo za jednokratnu uporabu.

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. Bolesnike u kojih se bolovi smanje liječnici mogu 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.

Za pripremu bolesnika vidjeti dio 4.4.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar (etilendiamintetrametilenfosfonat [EDTMP]) ili slične fosfonate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Bolesnici koji su primili kemoterapiju ili radioterapiju polovice tijela u razdoblju unazad 6 tjedana.
- Istodobna primjena s mijelotoksičnom kemoterapijom (vidjeti dio 4.5)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potencijal za reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije

Ako se jave reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije, primjenu lijeka treba odmah prekinuti i po potrebi započeti intravensko liječenje. Kako bi se omogućilo promptno djelovanje u hitnim slučajevima, potrebni lijekovi i medicinska oprema, kao što su endotrahealni tubus i respirator moraju biti odmah dostupni.

Opravdanost koristi/rizika za pojedinog bolesnika

Za svakog bolesnika izlaganje zračenju mora biti opravdano vjerojatnom koristi. Primijenjena aktivnost trebala bi u svakom slučaju biti najniža moguća koja osigurava postizanje potrebnog terapijskog učinka.

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

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika u ovih bolesnika jer je moguće povećano izlaganje zračenju.

Pedijatrijska populacija

Za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji vidjeti dio 4.2. Potrebno je pažljivo razmotriti indikaciju jer je efektivna doza po MBq veća nego u odraslih.

Ne smije se primjenjivati istodobno s drugim bisfosfonatima ako se na scintigrafiji kostiju obilježenih bisfosfonatima tehnicijom [^{99m}Tc] pokaže interferencija.

Mijelosupresija

Ne preporučuje se liječenje bolesnika s oštećenom funkcijom koštane srži. Kompletnu krvnu sliku treba napraviti unutar 2 tjedna prije početka liječenja. Prije početka liječenja treba uzeti u obzir sljedeće pragove:

- hemoglobin $< 100 \text{ g/L}$
- ukupan broj leukocita $< 5 \times 10^9/\text{L}$
- apsolutni broj neutrofila $< 2 \times 10^9/\text{L}$
- broj trombocita $< 100 \times 10^9/\text{L}$

Priprema bolesnika

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.

Bolesnici s urinarnim problemima (opstrukcijom ili inkontinencijom) trebaju biti kateterizirani nakon primjene kako bi se smanjio rizik od radioaktivne kontaminacije odjeće, posteljine i bolesnikove okoline. Opuštanje bolesnike mora biti usklađeno s lokalnim propisima.

Klirens Quadrameta je brz, stoga se mjere opreza zbog urinom izlučene radioaktivnosti moraju uskladiti s lokalnim propisima.

Nakon postupka

Bliski kontakt s dojenčadi i trudnicama treba ograničiti tijekom 48 sati.

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 odgovarajućeg oporavka funkcije koštane srži.

Specifična upozorenja

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Paravensko injiciranje mora se izbjegavati zbog rizika od lokalne nekroze tkiva. Injekcija treba biti isključivo intravenska kako bi se izbjeglo lokalno taloženje i zračenje. U slučaju paravenskog injiciranja, injiciranje treba odmah prekinuti, a mjesto injiciranja zagrijati i odmarati u povišenom položaju. Kada dođe do radijacijske nekroze, može biti potrebna kirurška intervencija.

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

Žene reproduktivne dobi

Kada se u žene reproduktivne dobi namjerava primijeniti radiofarmaceutik, važno je utvrditi je li ona trudna ili nije. Svaku ženu kod koje je izostala menstruacija treba smatrati trudnom sve dok se trudnoća ne isključi. Ako ste u nedoumici oko njezine moguće trudnoće (ako je ženi izostala menstruacija, ako je menstruacija vrlo neredovita, itd.), bolesnici treba ponuditi zamjenske tehnike koje ne koriste ionizirajuće zračenje (ako postoje). Mogućnost trudnoće mora biti sa sigurnošću isključena.

Kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi i muškarci moraju koristiti učinkovitu kontracepciju nakon primjene lijeka, kao i čitavo vrijeme praćenja nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Primjena samarijevog [¹⁵³Sm] leksidronampentanatrija kontraindicirana je u trudnica (pogledajte odjeljak 4.3).

Dojenje

Prije primjene radiofarmaceutika majci koja doji, potrebno je razmotriti mogućnost odgode primjene radionuklida do prestanka dojenja.

Nema dostupnih kliničkih podataka o izlučivanju Quadrameta u majčino mlijeko kod ljudi. Ako se primjena smatra neophodnom, dojenje treba zamijeniti hranjenjem formulom, a izdojeno majčino mlijeko treba baciti.

Bliski kontakt s dojenčadi treba biti ograničen tijekom 48 sati.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Quadramet može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima u osoba koje su primale Quadramet najčešće prijavljivane reakcije bile su trombocitopenija, anemija i leukopenija.

Najvažnije ozbiljne nuspojave povezane s primjenom Quadrameta su diseminirana intravaskularna koagulacija, zatajenje koštane srži, preosjetljivost, anafilaktička reakcija, intrakranijalno krvarenje, cerebrovaskularni inzult i kompresija kralježnične moždine.

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica obuhvaća opažene vrste reakcija i simptome razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalosti navedene u nastavku definirane su prema sljedećoj konvenciji:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog nadzora

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija ² Anemija ² Leukopenija ²
	Manje često	Diseminirana intravaskularna koagulacija ² Zatajenje koštane srži ²
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Preosjetljivost ¹ Anafilaktička reakcija ¹
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	Anoreksija
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Intrakranijalno krvarenje Cerebrovaskularni inzult ² Kompresija kralježnične moždine ²
	Često	Omaglica
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina
	Manje često	Povraćanje
	Nepoznato	Proljev ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Bol u kostima ²
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Astenija

¹ Nuspojave iz spontanog prijavljivanja

² Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava”

Opis odabranih nuspojava

Prijave trombocitopenije iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet uključuju izolirane prijave slučajeva intrakranijalnog krvarenja, kao i slučajeve sa smrtnim ishodom.

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.

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.

U nekoliko bolesnika opisana je spinalna kompresija / kompresija spinalnih korjenova, diseminirana intravaskularna koagulacija i cerebrovaskularni inzulti. 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. Efektivna doza je 798 mSv kada se primjenjuje maksimalna preporučena aktivnost od 2600 MBq za bolesnika tjelesne težine 70 kg.

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 nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju prevelike doze zračenja nastale primjenom Quadrameta, dozu koju je bolesnik apsorbirao treba smanjiti gdje je to moguće povećanjem eliminacije radionuklida iz tijela prisilnom diurezom i čestim pražnjenjem mokraćnog mjehura. Moglo bi biti korisno procijeniti efektivnu dozu koja je primijenjena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Različiti radiofarmaceutici za palijativno liječenje boli. ATK 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

Distribucija

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

Unos u organe

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

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.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije okarakterizirana.

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 samarijevog [^{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 pakiranju.

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 pakiranju na -10 °C do -20 °C.

Uvjeti čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Čuvanje radiofarmaceutika treba biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

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 *flip-off* zatvaračem.

Jedna bočica sadrži 1,5 mL (2 GBq u referentnom vremenu) do 3,1 mL (4 GBq u referentnom vremenu) otopine za injekciju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Općenito upozorenje

Radiofarmaceutike trebaju preuzimati, koristiti i primjenjivati samo ovlaštene osobe u za to odgovarajućim kliničkim uvjetima. Njihovo preuzimanje, čuvanje, primjena, prijenos i zbrinjavanje podliježu propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležnog službenog tijela.

Radiofarmaceutike treba pripremiti na način koji zadovoljava kako zahtjeve zaštite od zračenja i zahtjeve farmaceutske kvalitete. Treba poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere opreza.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

Ako se u bilo kojem trenutku tijekom pripreme ovog lijeka ugrozi cjelovitost bočice, bočica se ne smije upotrebljavati.

Postupke primjene treba provoditi na način da se rizik od kontaminacije lijeka i ozračivanja osoba koje njime rukuju svede na najmanju moguću mjeru. Obavezna je uporaba odgovarajuće zaštitne opreme.

Pri primjeni radiofarmaceutika nastaje rizik od vanjskog zračenja za druge ljude, ili kontaminacije prolijevanjem urina, povraćanjem itd.

Pripravak će vjerojatno rezultirati relativno visokom dozom zračenja za većinu bolesnika. Primjena Quadrameta može rezultirati značajnom opasnošću za okoliš. To može biti zabrinjavajuće za užu obitelj osoba koje se liječe ili za širu javnost, ovisno o razini primijenjene aktivnosti.

Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza u skladu s nacionalnim propisima u vezi s aktivnošću koju su bolesnici eliminirali kako bi se izbjegla bilo kakva kontaminacija.

Quadramet može sadržavati 154-Eu s poluvijekom od 8,5 godina koji će se zadržati u skeletu nakon terapije Quadrametom. To treba uzeti u obzir prilikom zbrinjavanja radioaktivnog otpada i kada se aktiviraju sustavi za uzbunjivanje zbog zračenja.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/97/057/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. veljače 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12. prosinca 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMETRIJA

Procijenjene apsorbirane doze zračenja za prosječnog odraslog bolesnika nakon intravenske injekcije Quadrameta prikazane su u tablici 3. 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.

TABLICA 3: 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

Efektivna doza kao posljedica primjene aktivnosti od 2600 MBq odrasloj osobi tjelesne težine od 70 kg iznosi oko 798 mSv.

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.

Za primijenjenu aktivnost od 2600 MBq za odraslu osobu tjelesne težine 70 kg, tipična doza zračenja za ciljni organ, koštane metastaze, iznosi 86,8 Gy, a tipične doze zračenja za kritične organe su: normalne površine kosti 17,6 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.

Izvlačenje treba provesti u aseptičkim uvjetima. Bočica se nikada ne smije otvarati. Nakon dezinfekcije čepa, otopinu treba izvući kroz čep pomoću jednodozne štrcaljke opremljene odgovarajućom zaštitom od zračenja i jednokratnom sterilnom iglom ili pomoću ovlaštenog automatiziranog sustava primjene.

Ako je bočica oštećena, lijek se ne smije koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

CIS bio international
Boîte Postale 32
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Farmakovigilancijski sustav

Nositelj odobrenja mora osigurati da je farmakovigilancijski sustav prikazan u Modulu 1.8.1 odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, ustrojen i funkcionalan prije i za vrijeme dok je lijek na tržištu.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**METALNA KUTIJA / OLOVNA POSUDA**

sadrži plavi okvir

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Quadramet 1,3 GBq/mL otopina za injekciju.
samarijev[¹⁵³Sm] leksidronampentanatrij

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

samarijev[¹⁵³Sm] leksidronampentanatrij : 1,3 GBq/mL na referentni datum.
(što odgovara 20 do 80 µg/ml samarija)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u jednodoznoj bočici.

Vol.:___ mL

___ GBq/bočica, ___ (12 h SEV)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Radioaktivan lijek.
Simbol radioaktivnosti

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: DD/MM/GGGG (12 h SEV)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u zamrzivaču u originalnom pakiranju.

Upotrijebiti unutar 6 sati nakon odmrzavanja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/97/057/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj: _____

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
STAKLENA BOČICA

nije uključen plavi okvir

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Quadramet 1,3 GBq/mL otopina za injekciju.
samarijev [¹⁵³Sm] leksidronampentanatrij
Za primjenu u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP: DD/MM/GGGG (12 h SEV)

4. BROJ SERIJE

Serijski broj: _____

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Vol.: _____ mL

_____ GBq/bočica, _____ (12 h SEV)

6. DRUGO

Simbol radioaktivnosti
Radioaktivan lijek.

Proizvođač: CIS bio international.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Quadramet 1,3 GBq/mL otopina za injekciju samarijev[¹⁵³Sm] leksidronampentanatrij

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine koji će nadzirati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika specijalista nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Quadramet i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Quadramet
3. Kako se primjenjuje Quadramet
4. Moguće nuspojave
5. Kako se čuva Quadramet
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Quadramet i za što se koristi

Quadramet sadrži djelatnu tvar samarijev[¹⁵³Sm] leksidronampentanatrij. Ovaj lijek je radiofarmaceutik i namijenjen je samo za terapiju.

Quadramet se koristi za liječenje koštane boli uzrokovane Vašom bolešću.

Quadramet ima visoku sposobnost vezanja za kost. Nakon ubrizgavanja, koncentrira se u koštanim promjenama. Budući da Quadramet sadrži malu količinu radioaktivnog elementa samarija[¹⁵³Sm], radioaktivno zračenje djeluje lokalno na koštane promjene, omogućujući na taj način ublažavanje koštane boli.

Primjena lijeka Quadramet uključuje izlaganje određenoj količini radioaktivnosti. Vaš liječnik i liječnik nuklearne medicine smatrali su da je klinička korist koju ćete imati od postupka s radiofarmaceutikom veća od rizika zbog zračenja.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Quadramet

Quadramet se ne smije primijeniti

- Ako ste alergični na samarijev[¹⁵³Sm] leksidronampentanatrij ili slične fosfonatne spojeve ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni,
- Ako ste u prethodnom razdoblju od 6 tjedana primili kemoterapiju ili terapiju zračenjem polovice tijela,

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku nuklearne medicine prije nego primite Quadramet.

- Ako imate oslabljenu funkciju bubrega, količina lijeka bit će prilagođena tome.
- Ako imate problema s mokrenjem (opstrukcija ili inkontinencija), posebna će se pažnja posvetiti prikupljanju mokraće
- Ako ste se liječili drugim bisfosfonatima.
- Ako imate ozbiljno smanjen broj krvnih stanica.

Prije primjene Quadrameta trebate:

- obaviti scintigrafiju (snimanje) kostiju kako bi se utvrdilo je li vjerojatno da ćete imati koristi od Quadrameta
- piti puno vode prije početka postupka kako biste što češće mokrili tijekom prvih sati nakon ispitivanja

Djeca i adolescenti

Razgovarajte sa svojim liječnikom nuklearne medicine ako ste mlađi od 18 godina, jer ovaj lijek možda nije prikladan za Vas.

Drugi lijekovi i Quadramet

Obavijestite svog liječnika nuklearne medicine ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine za savjet prije nego što Vam se da ovaj lijek.

Ako postoji mogućnost da ste trudni ili ako Vam je izostala mjesečnica ili ako dojite morate o tome obavijestiti liječnika specijalista nuklearne medicine prije primjene Quadrameta. Kada ste u nedoumici, važno je da se posavjetujete s liječnikom specijalistom nuklearne medicine koji će nadzirati postupak.

Ako ste trudni

Quadramet se ne smije primijeniti u trudnica.

Ako dojite

Ako je potrebna primjena Quadrameta, dojenje se mora prekinuti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Smatra se da je malo vjerojatno da će Quadramet utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Quadramet sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se primjenjuje Quadramet

Postoje strogi zakoni o upotrebi, rukovanju i zbrinjavanju radiofarmaceutika. Quadramet će se upotrebljavati samo u posebno kontroliranim uvjetima. Ovim lijekom će rukovati te će Vam ga dati samo osobe koje su obučene i kvalificirane za sigurnu primjenu lijeka. Te će osobe posebno paziti na sigurnu primjenu ovog lijeka, te će Vas obavijestiti o svojim postupcima.

Liječnik nuklearne medicine koji nadzire postupak će odrediti količinu Quadrameta koja će se primijeniti u Vašem slučaju. To će biti najmanja količina potrebna za postizanje željenog učinka.

Količina koja se obično preporučuje za primjenu odrasloj osobi je 37 MBq po kilogramu tjelesne težine. (MBq: megabekerel je jedinica koja se koristi za izražavanje radioaktivnosti).

Primjena Quadrameta i provođenje postupka

Quadramet se primjenjuje sporim ubrizgavanjem u venu.

Ovaj lijek nije namijenjen za redovitu i trajnu primjenu. Primjena se ipak može ponoviti 8 tjedana nakon prve injekcije, nakon obavljene procjene stanja Vaše bolesti i ako Vam se krvna slika oporavila nakon prethodnog liječenja.

Trajanje liječenja

Vaš liječnik nuklearne medicine će Vam reći koliko dugo obično traje postupak.

Nakon primjene Quadrameta, trebate

- izbjegavati bilo kakav bliski kontakt s malom djecom i trudnicama tijekom 48 sati nakon injekcije
- što češće mokriti kako bi se lijek uklonio iz Vašeg tijela. Liječnik nuklearne medicine obavijestit će Vas kada možete biti otpušteni iz bolnice. U slučaju urinarne inkontinencije ili urinarne opstrukcije, dobit ćete urinarni kateter koji ćete koristiti približno 6 sati.

Liječnik će Vam jednom tjedno uzimati uzorke krvi tijekom najmanje 8 tjedana kako bi provjerio broj trombocita, bijelih i crvenih krvnih stanica koji se može blago smanjiti zbog terapije.

Liječnik nuklearne medicine će Vas obavijestiti ako je potrebno poduzeti bilo koje posebne mjere opreza nakon primitka ovog lijeka. Obratite se svom liječniku nuklearne medicine ako imate bilo kakvih pitanja.

Ako dobijete više Quadrameta nego što ste trebali

Predoziranje nije vjerojatno jer ćete primiti samo jednu dozu lijeka Quadramet koju precizno kontrolira liječnik nuklearne medicine koji nadzire postupak.

Međutim, u slučaju predoziranja, primit ćete odgovarajuće liječenje.

Ako imate dodatnih pitanja o primjeni lijeka Quadramet, pitajte svog liječnika nuklearne medicine koji nadzire postupak.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Učestalost nuspojava je:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Smanjenje crvenih i bijelih krvnih stanica i trombocita

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- Bol u kostima
- Mučnina
- Omaglica
- Prekomjerni umor

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Poremećaj zgrušavanja krvi
- Neuspjeh koštane srži da proizvodi krvne i imunološke stanice
- Intrakranijalno krvarenje
- Moždani udar
- Kompresija kralježnične moždine
- Povraćanje
- Prekomjerno znojenje
- Manjak apetita

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- Preosjetljivost
- Teška alergijska reakcija
- Proljev

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika specijalista nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako se čuva Quadramet

Vi nećete morati čuvati ovaj lijek.

Za čuvanje ovog lijeka u odgovarajućim ustanovama odgovoran je specijalist.

Čuvanje radiofarmaceutika bit će u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Quadramet sadrži

- Djelatna tvar je samarijev [^{153}Sm] leksidronampentanatrij.
Jedan mL otopine sadrži 1,3 GBq samarijevog [^{153}Sm] leksidronampentanatrija u referentnom vremenu. (što odgovara 20 do 80 $\mu\text{g/mL}$ samarija po bočici).
- Drugi sastojci su EDTMP, kalcij-EDTMP natrijeva sol, natrij, voda za injekcije.

Kako Quadramet izgleda i sadržaj pakiranja

Quadramet je otopina za injekciju.

Jedna bočica sadrži 1,5 mL (2 GBq u referentnom vremenu) do 3,1 mL (4 GBq u referentnom vremenu) otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

CIS bio international
Boîte Postale 32
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex
Francuska

Ove uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim djelatnicima:

Cjeloviti sažetak opisa svojstava lijeka za **Quadramet** priložen je kao zaseban dokument unutar pakiranja, s ciljem da zdravstvenim djelatnicima pruži dodatne znanstvene i praktične informacije o primjeni i uporabi ovog radiofarmaceutika.
Molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka.