

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Quadramet 1,3 GBq/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat 1,3 GBq [¹⁵³Sm]szamárium-lexidronám-pentanátriumot tartalmaz milliliterenként a referenciadátum napján (amely megfelel 20 - 80 µg/ml samáriumnak injekciós üvegenként).

A samárium specifikus aktivitása kb. 16 – 65 MBq/µg samárium.

Injekciós üvegenként 2 – 4 GBq-t tartalmaz a referenciadátum napján.

A samárium-153 egyaránt kibocsát közepes energiájú béta-részecskéket és képkotásra alkalmas gamma-fotont, radioaktív felezési ideje 46,3 óra (1,93 nap). A samárium-153 elsődleges sugárzási emissziói az 1. táblázatban vannak feltüntetve.

1. TÁBLÁZAT: A SZAMÁRIUM-153 FŐBB SUGÁRZÁSKIBOCSÁTÁSI ADATAI

Sugárzás	Energia (keV)*	Hozam
Béta	640	30%
Béta	710	50%
Béta	810	20%
Gamma	103	29%

* A béta-emissziók maximális energiái szerepelnek a felsorolásban, a béta-részecske átlagos energiája 233 keV.

Ismert hatású segédanyag: 8,1 mg/ml nátrium.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen vagy világos borostyánszínű oldat, pH-értéke: 7,0 – 8,5.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Quadramet betegek csontfájdalmainak enyhítésére javallott olyan többszörös fájdalmas oszteoblasztos csontmetasztázisok esetén, amelyek csontszcintigráfia végzésekor technéciummal (^{99m}Tc) jelzett biszfoszfonátokat vesznek fel.

A terápia megkezdése előtt a [^{99m}Tc]technéciummal jelzett biszfoszfonátok felvételére képes oszteoblasztos áttétek jelenlétét kötelezően meg kell erősíteni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Quadramet alkalmazását kizárólag a radiofarmakonok használatában tapasztalatokkal rendelkező orvosok végezhetik, a betegnek erre képesített szakorvosok által elvégzett teljes körű onkológiai kivizsgálása után.

Adagolás

A Quadramet ajánlott aktivitása testtömeg-kilogrammonként 37 MBq.

Vesekárosodás

A beadandó aktivitás gondos megválasztása szükséges, mivel lehetséges, hogy az ilyen betegeknél növekszik a sugárterhelés.

Gyermekek és serdülők

A Quadramet nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Az alkalmazás módja

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

A Quadramet-et rögzített intravénás kanülön keresztül, mintegy egy percen át tartó, lassú intravénás befecskendezéssel kell a szervezetbe bejuttatni. A Quadramet felhasználás előtt nem hígítható fel.

Azok a betegek, akik reagálnak a Quadramet alkalmazására, általában a kezelést követő 1 héten belül tapasztalják a fájdalom enyhülését. A fájdalomcsillapodás 4 héttől 4 hónapig terjedő időtartamon keresztül maradhat fenn. A fájdalom csökkenését tapasztaló betegeket az orvosaik bátoríthatják arra, hogy csökkentsék az opioid fájdalomcsillapító szerek használatát.

A Quadramet ismételt alkalmazásánál tekintetbe kell venni a betegnek a korábbi kezelésre adott reakcióját és a klinikai tüneteket. Minimálisan 8 hetes időközt kell tartani, a megfelelő csontvelőműködés visszaállásától függően.

Az ismételt adagolás biztonságosságával kapcsolatos adatok korlátozottak, és a készítmény méltányosságából történt alkalmazásán alapulnak.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban.

A beteg előkészítését lásd a 4.4 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A hatóanyaggal (etilén-diamin-tetrametilén-foszfónát (EDTMP)) vagy hasonló foszfónátok vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység esetén.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).
- A megelőző 6 hetes időszak során kemoterápiában vagy féltest-mezős külső sugárterápiában részesült betegeknél.
- Egyidejű alkalmazás mielotoxikus kemoterápiával (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi vagy anaphylaxiás reakciók lehetősége

Túlérzékenységi vagy anaphylaxiás reakciók előfordulása esetén a gyógyszer beadását azonnal le kell állítani, és szükség esetén intravénás kezelést kell kezdeni. Ahhoz, hogy vészhelyzetben meg lehessen kezdeni az azonnali kezelést, a szükséges gyógyszereknek és felszereléseknek, például az endotrachealis tubusnak és ballonnak haladéktalanul rendelkezésre kell állnia.

Az előny-kockázat arány egyedi igazolása

A várható előnynek minden beteg esetében indokolnia kell a sugárexpozíciót. A beadott aktivitásnak minden esetben – ésszerű megítélés szerint – a kívánt terápiás hatás eléréséhez szükséges lehető legalacsonyabbnak kell lennie.

A Quadramet alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknek esetében bizonyíték van rá, hogy korábbi terápia vagy betegség általi érintettség következtében csökkent csontvelő-tartalékkal rendelkeznek, kivéve amennyiben a kezelés várható előnyei felülmúlják annak kockázatait.

Vesekárosodás

Ezeknél a betegeknél gondosan mérlegelni kell az előny és a kockázat arányát, mivel megemelkedett sugárterhelés várható.

Gyermekek és serdülők

A gyermekgyógyászati populációban történő alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban. A javallat körütekintő mérlegelése szükséges, mivel a MBq-enkénti effektív dózis magasabb, mint a felnőtteknél.

Más biszfoszfonátokkal együtt nem alkalmazható, ha a [^{99m}Tc]technéciummal jelzett biszfoszfonáttal végzett csontszcintigráfián interferencia mutatható ki.

Mielosuppresszió

Csontvelő-funkciózavarban szenvedő betegek kezelése nem ajánlott. A terápia megkezdése előtt 2 héten belül teljesvérkép-vizsgálatot kell végezni. A terápia megkezdése előtt a következő küszöbértékeket kell figyelembe venni:

- Haemoglobin < 100 g/l
- Teljes fehérvérsejtszám < $5 \times 10^9/l$
- Abszolút neutrophilszám < $2 \times 10^9/l$
- Thrombocytaszám < $100 \times 10^9/l$

A beteg előkészítése

A beteget fel kell hívni arra, hogy a készítmény beadása előtt fogyasszon (vagy kapjon intravénás adagolással) legalább 500 ml folyadékot, és a beadás után minél gyakrabban ürítsen vizeletet a húgyhólyag sugárterhelésének a minimálisra csökkentése érdekében.

A vizeletürítési problémákban (elzáródás vagy inkontinencia) szenvedő betegeket a beadást követően katéterezni kell, hogy minimalizálják a ruházatot, az ágyneműt és a beteg környezetét érő radioaktív szennyeződés jelentette kockázatot. A beteg a helyi előírásoknak megfelelően bocsátható el.

Mivel a Quadramet clearance-e gyors, a vizelettel kiválasztott radioaktivitással kapcsolatos óvintézkedéseket a helyi előírásoknak megfelelően kell alkalmazni.

Az eljárás után

A csecsemőkkel és terhes nőkkel való közvetlen érintkezést 48 órán keresztül korlátozni kell.

A Quadramet alkalmazása után fellépő csontvelő-szuppresszió lehetősége miatt a készítmény beadása után 2 héttel elkezdve a vérképet hetente ellenőrizni kell legalább 8 héten át, vagy a megfelelő csontvelőfunkció helyreállásáig.

Különleges figyelmeztetések

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A paravenás injekciót el kell kerülni a lokális szöveti necrosis kockázata miatt. Az injekciót szigorúan intravénásan kell beadni, a lokális lerakódás és besugárzás elkerülése érdekében. Paravenás injekció esetén az injekció beadását azonnal le kell állítani, és az injekció helyét melegíteni kell, valamint

megemelt helyzetben pihentetni kell. Sugárzás okozta necrosis esetén sebészi beavatkozásra lehet szükség.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A csontvelőre gyakorolt lehetséges összeadódó hatások miatt a kezelés nem végezhető párhuzamosan kemoterápia vagy külső nyalábbal végzett sugárterápia mellett. A Quadramet csak e kezelési módok után adható, miután a megfelelő csontvelőfunkció helyreállt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Ha fogamzóképes nőnek radioaktív gyógyszer beadása szükséges, akkor fontos meghatározni, hogy terhes-e vagy sem. Minden nőt, akinek egy menstruációja kimaradt, terhesnek kell tekinteni mindaddig, amíg ennek ellenkezője be nem bizonyosodik. Ha a lehetséges terhességgel kapcsolatban bizonytalanság áll fenn (a nőnek kimaradt egy menstruációja, szabálytalan a ciklus stb.), akkor fel kell ajánlani a beteg számára ionizáló sugárzás alkalmazásával nem járó, alternatív eljárásokat (amennyiben léteznek ilyenek). A terhesség fennállásának lehetőségét egyértelműen ki kell zárni.

Fogamzásgátlás

Fogamzóképes nőknek és férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a készítmény beadása után és az utánkövetés teljes időszakában.

Terhesség

A [¹⁵³Sm]szamárium-lexidronám-pentanátrium alkalmazása terhes nőknél ellenjavallott (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Radioaktív gyógyszerek szoptatós anyáknak való beadása előtt meg kell fontolni a radionuklid alkalmazásának elhalasztását a szoptatás befejezéséig.

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a Quadramet anyatejbe történő kiválasztódására vonatkozóan. Amennyiben a gyógyszer alkalmazása szükségesnek bizonyul, akkor a szoptatást tápszerrel kell felváltani, és a lefejt anyatejet ki kell önteni.

A csecsemőkkel való közvetlen érintkezést 48 órán keresztül korlátozni kell.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Quadramet kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Quadrametet kapó személyekkel végzett klinikai vizsgálatok során a leggyakrabban jelentett mellékhatások a thrombocytopenia, az anaemia és a leukopenia voltak.

A Quadrametrel összefüggő legfontosabb súlyos mellékhatások a disszeminált intravasculáris coagulatio, csontvelő-elégtelenség, hypersensitivitas, anafilaxiás reakció, intracranialis haemorrhagia, stroke és gerincvelő-kompresszió.

A mellékhatások táblázatos listája

Az alábbi táblázat a megfigyelt reakciótípusokat és tüneteket tartalmazza szervrendszerek szerinti csoportosításban. Az alábbiakban felsorolt gyakoriságok meghatározása a következő kategóriák alapján történik:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: Klinikai vizsgálatok és forgalomba hozatalt követő felügyelet alatt bejelentett mellékhatások.

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Thrombocytopenia ² Anaemia ² Leukopenia ²
	Nem gyakori	Disszeminált intravasculáris coagulatio ² Csontvelő-elégtelenség ²
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert	Hyperszenzitivitás ¹ Anafilaxiás reakció ¹
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Anorexia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Intracranialis haemorrhagia Stroke ² Gerincvelő-kompresszió ²
	Gyakori	Szédülés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hányinger
	Nem gyakori	Hányás
	Nem ismert	Hasmenés ¹
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Csontfájdalom ²
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Asthenia

¹Mellékhatások spontán bejelentések alapján.

²Lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” című részt.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A gyógyszer forgalomba hozatalát követően, a thrombocytopeniáról szóló jelentések között egyes elszigetelt esetekben intracranialis vérzésről is beszámoltak, valamint halálos kimenetelű esetek is előfordultak.

Quadramet-kezelésben részesülő betegeknél a fehérvérsejtszám és a trombocitaszám csökkenését, illetve anaemiát észleltek.

Klinikai vizsgálatokban a fehérvérsejtszám és a trombocitaszám a kiindulási érték körülbelül 40-50%-ára tehető mélypontra csökkent az alkalmazás után 3-5 héttel, majd visszatért a beadás előtti szintre, általában a kezelés után 8 héttel.

Az a néhány beteg, akinél 3. vagy 4. fokozatú vérképzőszervi toxicitás lépett föl, általában vagy a kezelést közvetlenül megelőzően külső nyalábbal végzett sugárterápiában vagy kemoterápiában részesült, vagy a csontvelő valószínű érintettségével együtt járó, gyorsan progrediáló betegségben szenvedett.

Néhány beteg röviddel az injekció beadása után csontfájdalmainak átmeneti fokozódásáról (fellobbanásos [*flare*] reakció) számolt be. Ez a beadást követő 72 órán belül előforduló esemény általában enyhe és magától is elmúlik. Az ilyen reakciók általában fájdalomcsillapítókra jól reagálnak.

Néhány beteg esetében gerincvelői/gyöki kompressziók, disszeminált intravasculáris coagulatio és stroke léptek fel. Ezeknek az eseményeknek az előfordulása kapcsolódhat a betegek kórképének alakulásához. Amennyiben csigolya-metasztázisok fordulnak elő a nyaki-háti magasságban, nem zárható ki a gerincvelői kompresszió fokozott kockázata.

A terápiás expozícióból eredő sugárdózis rákos daganatok és mutációk magasabb előfordulási gyakoriságát eredményezheti. Minden esetben meg kell győződni arról, hogy a sugárzás kockázatai alacsonyabbak, mint magáé a betegségé. Egy 70 kg-os betegnél alkalmazott 2600 MBq ajánlott maximális aktivitás esetén 798 mSv az effektív dózis.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Quadramet alkalmazásából eredő sugárzástúladagolás esetén a beteg által elnyelt dózist lehetőség szerint csökkenteni kell a radionuklidok szervezetből történő kiürülésének fokozásával, forszírozott diurézissel és gyakori hólyagürítéssel. Hasznos lehet az alkalmazott effektív dózis megbecslése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Fájdalomenyhítő radioaktív készítmények.
ATC kód: V10BX02

Hatásmechanizmus

A Quadramet affinitással rendelkezik a csontszövetekhez, és az intenzívebb csontanyagcserével jellemzett területeken felhalmozódása közeli összefüggést mutat a hidroxipatitálal.

Farmakodinámiás hatások

Patkányokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a Quadramet a vérből gyorsan távozik, és a csontmátrix növekedési területein helyezkedik el, konkrétan a mineralizáción áteső oszteoid rétegben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Planáris képalkotó technikákat alkalmazó klinikai vizsgálatok adatai szerint a Quadramet felhalmozódásakor a laesio-normál csont hányados megközelítőleg 5, míg a lézió-lágyszövet aránya megközelítőleg 6. Ezért a metasztázisok által érintett területek szignifikánsan nagyobb mennyiségű Quadramet felhalmozására képesek, mint a környező normál csontállomány.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

Betegeknél a Quadramet gyorsan eltávozik a vérből. Huszonként betegnél 30 perccel a hatóanyag beadását követően, az alkalmazott aktivitásnak mindössze $9,6 \pm 2,8\%$ -a maradt vissza a plazmában. A 4. és a 24. óra között a plazma radioaktivitása $1,3 \pm 0,7\%$ -ról $0,05 \pm 0,03\%$ -ra csökkent.

Felszívódás

A Quadramet csontokba való teljes felvétele különféle primer rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő 453 betegen végzett vizsgálatokban a beadott aktivitás $65,5 \pm 15,5\%$ -ának adódott. A csontfelvétel és az áttéttel érintett területek száma között pozitív korreláció volt kimutatható. Ezzel szemben a csontfelvétel fordított arányban állt a plazma radioaktivitásával 30 perc elteltével.

Elimináció

A vizelettel való kiválasztódás túlnyomórészt az első 4 óra alatt történt ($30,3 \pm 13,5\%$). A vizelettel 12 óra elteltével a beadott aktivitás $35,3 \pm 13,6\%$ -a választódott ki. A kiterjedt csontáttétekkel rendelkező betegeknél kisebb mértékű volt a vizelettel történő kiválasztódás, tekintet nélkül a beadott radiofarmakon mennyiségére.

Biotranszformáció

A vizeletminták elemzése azt mutatta, hogy a radioaktivitás az intakt komplex formájában van jelen.

Vesekárosodás

A vesekárosodásban szenvedő betegeknél farmakokinetikai jellemzésre nem került sor.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Sm-EDTMP radiolitikus termékei vesetoxicitást mutattak patkányoknál és kutyáknál; az a szint, amelynél ilyen hatás még nem lépett fel, $2,5 \text{ mg/ttkg}$ volt.

A [^{153}Sm]szamárium-EDTMP ismételt dózisokban történt alkalmazásával kutyáknál azt tapasztalták, hogy a deprimált csontvelő és a perifériás hematológiai paraméterek helyreállításához valamivel több időre van szükség, mint egyetlen dózis beadását követően.

A radioaktív Sm-EDTMP mutagén/karcinogén tulajdonságait még nem vizsgálták, a terápiás expozícióból eredő sugárdózis miatt azonban genotoxikus/karcinogén kockázattal számolni kell.

A nem radioaktív Sm-EDTMP számos *in vivo* és *in vitro* tesztben nem mutatott mutagén potenciált. Ugyanilyen eredmények voltak megfigyelhetők radiolitikus bomlástermékekkel dúsított Sm-EDTMP esetében is.

Az EDTMP karcinogén potenciáljával foglalkozó vizsgálatban patkányoknál osteosarcomák alakultak ki a magasabb dózisok alkalmazásakor. Genotoxikus tulajdonságok hiányában ezek a hatások az EDTMP kelátképző tulajdonságaihoz köthetők, amelyek a csontanyagcsere zavaraihoz vezetnek.

A Quadramet reprodukcióra gyakorolt hatásainak kiértékelésére nem végeztek vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Összes EDTMP (EDTMP-monohidrátként)
Kalcium-EDTMP nátriumsója (Ca-ként)
Összes nátrium (Na-ként)
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A címkén feltüntetett aktivitási referenciaidőtől számított 1 nap.

A felengedéstől számított 6 órán belül felhasználandó. Felengedés után nem szabad újra lefagyasztani.

6.4 Különleges tárolási előírások

A Quadramet fagyasztva, szárazjégben kerül szállításra.

Mélyhűtőben (-10 °C – -20 °C), az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer kiolvasztása utáni tárolási feltételeket lásd a 6.3 pontban.

A radioaktív gyógyszerek tárolását a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti előírásoknak megfelelően kell végezni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

15 ml-es, színtelen, I. típusú üvegből készült injekciós üveg teflonborítású klórbutil/természetes gumidugóval és lepattintható alumíniumkupakkal lezárva.

Mindegyik injekciós üveg 1,5 ml (2 GBq a referencia-időpontban) – 3,1 ml (4 GBq a referencia-időpontban) oldatos injekciót tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános figyelmeztetések

A radioaktív gyógyszerek csak az erre kijelölt kórházi/klinikai egységekben, kizárólag arra jogosult személyek által vehetők át, használhatók és alkalmazhatók. A radioaktív gyógyszerek átvétele, tárolása, alkalmazása, szállítása és megsemmisítése az illetékes hivatalos szervek által kiadott előírások alapján, valamint azok engedélyeinek birtokában végezhető.

A radioaktív gyógyszereket a sugárbiztonsági és gyógyszerészeti minőségi előírásoknak megfelelően kell elkészíteni. Megfelelő aseptikus óvintézkedéseket kell tenni.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban.

Ha a gyógyszer elkészítése során az injekciós üveg integritásával kapcsolatban kétség merül fel, akkor azt nem szabad felhasználni.

A készítmény beadása során minimálisra kell csökkenteni a gyógyszer szennyeződésének és a kezelők sugárterhelésének kockázatát. Megfelelő sugárvédelem alkalmazása kötelező.

A radioaktív gyógyszerek alkalmazása más személyek számára kockázatot jelent a külső sugárzásból, vagy vizelet, hányadék stb. kifröccsenése miatti szennyeződésből eredően.

A készítmény valószínűleg viszonylag magas sugárdózist eredményez a legtöbb beteg számára. A Quadramet alkalmazása jelentős környezeti veszélyt jelenthet. Az alkalmazott aktivitási szinttől függően ez a kezelés alatt álló személyek közvetlen családtagjai vagy a lakosság számára is veszélyt jelenthet.

A kontaminációk elkerülése érdekében megfelelő, a nemzeti előírásokkal összhangban álló óvintézkedéseket kell tenni a betegekből kiürülő aktivitást illetően.

A Quadramet ¹⁵⁴Eu-t tartalmazhat, amelynek felezési ideje 8,5 év, és amely a Quadramet-kezelés után a csontvázban marad. Ezt figyelembe kell venni a radioaktív hulladékok ártalmatlanításakor, és abban az esetben, ha a sugárzásriasztó rendszerek aktiválódnak.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

EU/1/97/057/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. február 5.
A forgalom báhozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. december 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

11. VÁRHATÓ SUGÁRTERHELÉS

Az átlagos felnőtt beteget a Quadramet intravénás injekció után érő becsült abszorbeált sugárdózisok a 3. táblázatban találhatók meg. A dozimetriás becslések a Nukleáris Medicina Társaság Orvosi Belső Sugárdózis (Medical Internal Radiation Dose; MIRD) Bizottsága által sugárdózis-kiszámításra kifejlesztett módszerekkel elvégzett klinikai biodisztribúciós vizsgálatokon alapulnak.

Mivel a Quadramet a vizelettel választódik ki, a sugárzásexpozíció 4,8 órás vizeletürítési időközönként alapult. A csont és a csontvelőre vonatkozó sugárdózis-becslések azzal az előfeltevéssel élnek, hogy a radioaktivitás a csontok felszínén rakódik le, összhangban az olyan csontmintákon végzett autoradiogramokkal, amelyeket Quadramet-kezelésben részesülő betegektől nyertek.

3. TÁBLÁZAT: ELNYELT SUGÁRDÓZISOK

Szerv	Elnyelt dózis / beadott aktivitás (mGy/MBq)
Mellékvesék	0,009
Agy	0,011
Mellkas	0,003
Epehólyag	0,004
Felszálló vastagbél fala	0,005
Leszálló vastagbél fala	0,010
Vékonybél	0,006
Szívizomfal	0,005
Vese	0,018
Máj	0,005
Tüdő	0,008
Izom	0,007
Petefészek	0,008
Hasnyálmirigy	0,005
Vörös csontvelő	1,54
Csontfelszínek	6,76
Bőr	0,004
Lép	0,004
Gyomor	0,004
Here	0,005
Csecsemőmirigy	0,004
Pajzsmirigy	0,007
Húgyhólyagfal	0,973
Méh	0,011
Effektív dózis (mSv/MBq)	0,307

Egy 70 kg-os felnőtt esetében a 2600 MBq aktivitás alkalmazásából származó effektív dózis körülbelül 798 mSv.

Az egyes szerveket érő sugárdóziseket, amelyek nem célszervei a terápiának, jelentős mértékben befolyásolhatják a betegség folyamata által előidézett kórélettani változások. Ezt tekintetbe kell venni az alábbi információk felhasználása során.

70 kg testtömegű felnőttél alkalmazott, 2 600 MBq mértékű aktivitás esetén a célszervet, csontrendszeri áttéteket érő, jellemző sugárdózis 86,8 Gy, illetve a kritikus szerveket érő jellemző sugárdózisek a következők: normál csontfelületen 17,6 Gy, vörös csontvelőben 4,0 Gy, húgyhólyag falán 2,5 Gy, vesékben 0,047 Gy és petefészekben 0,021 Gy.

12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

Beadás előtt a készítményt hagyni kell szobahőmérsékleten felengedni.

Az oldatos injekciót alkalmazása előtt vizuálisan ellenőrizni kell. Az oldatnak tisztának, látható részecskéktől mentesnek kell lennie. A felhasználónak gondosan óvnia kell a szemeit, miközben az oldat tisztaságát vizsgálja.

Az aktivitást közvetlenül a beadás előtt, dóziskalibrátorral kell megmérni. A Quadramet alkalmazása előtt meg kell győződni a beadandó dózistról és a beteg személyazonosságáról.

A gyógyszer kiszívását aseptikus módon kell végezni. Az injekciós üveget soha nem szabad kinyitni. A dugó fertőtlenítése után az oldatot azon keresztül kell felszívni, egy megfelelő sugárvédelemmel ellátott egyadagos fecskendő és egy eldodható steril tű segítségével, vagy egy engedélyezett automatikus rendszer alkalmazásával.

Ha az injekciós üveg integritásával kapcsolatban kétség merül fel, akkor a készítményt nem szabad felhasználni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a radioaktív gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <https://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI
KÖVETELMÉNYEI**

Farmakovigilanciái rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1. moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig működjön, amíg a gyógyszer forgalomban van.

**D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FÉMDOBOZ / ÓLOMKÖPENY

Blue Boxot tartalmaz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Quadramet 1,3 GBq/ml oldatos injekció
[¹⁵³Sm]szamárium-lexidronám-pentanátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

[¹⁵³Sm]Szamárium-lexidronám-pentanátrium: 1,3 GBq/ml a referenciadátum napján.
(Milliliterenként 20 - 80 µg samáriumnak felel meg.)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Összes EDTMP (EDTMP-monohidrátként)
Kalcium-EDTMP nátriumsója (Ca-ként)
Összes nátrium (Na-ként)
Injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció egyadagos injekciós üvegben.

Térf.:__ ml

_____ GBq/injekciós üveg, _____ (12 h közép-európai idő szerint)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Radioaktív gyógyszer.
Sugárveszély-szimbólum

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: NN/HH/ÉÉÉÉ (12 h közép-európai idő szerint)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Mélyhűtőben tárolandó. Az eredeti csomagolásban tárolandó.

Felengedés után 6 órán belül felhasználandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a radioaktív gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/057/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

nem tartalmaz Blue Boxot

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Quadramet 1,3 GBq/ml oldatos injekció
[¹⁵³Sm]szamárium-lexidronám-pentanátrium
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: NN/HH/ÉÉÉÉ (12 h közép-európai idő szerint)

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: _____

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Térf.: _____ ml

_____ GBq/injekciós üveg, _____ (12 h közép-európai idő szerint)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Sugárveszély-szimbólum
Radioaktív gyógyszer.

Gyártó: CIS bio international

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Quadramet 1,3 GBq/ml oldatos injekció [¹⁵³Sm]szamárium-lexidronám-pentanátrium

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvoshoz.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről nukleáris medicina szakorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Quadramet és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Quadramet alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Quadramet-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Quadramet-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Quadramet és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Quadramet hatóanyagként [¹⁵³Sm]szamárium-lexidronám-pentanátriumot tartalmaz.

Ez a gyógyszer kizárólag terápiás célból alkalmazható radioaktív gyógyszer.

A Quadramet az Ön betegségé következtében fellépő csontfájdalmak kezelésére szolgál.

A Quadramet nagymértékben kötődik a csontszövetekhez. A szervezetbe befecskendezve a csont kóros elváltozásaiban halmozódik fel. Mivel a Quadramet kis mennyiségben tartalmaz egy radioaktív elemet, a samárium-153-izotópot (¹⁵³Sm), a sugárzás a csont kóros elváltozásainak helyére jutva kifejti a csontfájdalmat enyhítő hatását.

A Quadramet alkalmazása azzal jár, hogy Ön bizonyos mennyiségű radioaktivitással fog érintkezni. Az Ön kezelőorvosa és a nukleáris medicina szakorvos úgy ítélte meg, hogy Önnél a radioaktív gyógyszerrel végzett eljárásból származó klinikai előny meghaladja a sugárzásból adódó kockázatot.

2. Tudnivalók a Quadramet alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Quadramet-et:

- ha Ön allergiás a [¹⁵³Sm]szamárium-lexidronám-pentanátriumra vagy hasonló foszfonátvegyületekre, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Ön terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet;
- ha Ön az előző 6 hétben kemoterápiában vagy féloldali sugárkezelésben részesült.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Quadramet alkalmazása előtt beszéljen a nukleáris medicina szakorvosával:

- Amennyiben vesefunkciója csökkent – a készítmény mennyiségét ehhez fogják igazítani.
- Ha vizeletürítési problémái (elzáródás vagy inkontinencia) vannak – ekkor különös gondot fognak fordítani a vizelet gyűjtésére.
- Ha más biszfoszfonátokkal kezelték.
- Ha a vérképe súlyos rendellenességet mutat.

A Quadramet alkalmazása előtt:

- végeztesse csontvizsgálatot, hogy megállapítható legyen, hogy várhatóan előnyös lesz-e az Ön számára a Quadramet alkalmazása;
- az eljárás megkezdése előtt igyon sok vizet, hogy a vizsgálatot követő első órákban a lehető leggyakrabban tudjon vizeletet üríteni.

Gyermekek és serdülők

Beszéljen nukleáris medicina szakorvosával, ha Ön 18 évnél fiatalabb, mert előfordulhat, hogy ez a készítmény nem megfelelő az Ön számára.

Egyéb gyógyszerek és a Quadramet

Feltétlenül tájékoztassa nukleáris medicina szakorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen nukleáris medicina szakorvosával.

Feltétlenül tudassa nukleáris medicina szakorvosával a Quadramet beadása előtt, ha fennáll a lehetősége annak, hogy Ön terhes, ha késik vagy kimaradt a menstruációja, vagy ha szoptat.

Kétség esetén fontos, hogy konzultáljon a vizsgálatot felügyelő nukleáris medicina szakorvosával.

Ha Ön terhes

A Quadramet-et terhes nőknél tilos alkalmazni.

Ha Ön szoptat

Ha Quadramet alkalmazására van szükség, a szoptatást abba kell hagyni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Quadramet befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Quadramet nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Quadramet-et?

A radioaktív gyógyszerek alkalmazására, kezelésére és a hulladék ártalmatlanítására szigorú jogszabályok vonatkoznak. A Quadramet csak különleges ellenőrzés alatt álló helyeken használható. A készítményt csak olyan szakemberek kezelhetik és adhatják be Önnek, akik megfelelő képesítéssel rendelkeznek, és jártasak a biztonságos alkalmazásában. Ezek a személyek különös gondot fordítanak a gyógyszer biztonságos alkalmazására, és folyamatosan tájékoztatják Önt az általuk elvégzett lépésekről.

Az Ön esetében alkalmazandó Quadramet mennyiségét az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvos határozza meg. Ez a kívánt hatás eléréséhez szükséges legkisebb mennyiség lesz.

Az alkalmazandó mennyiség felnőtténél rendszerint testtömeg-kilogrammonként 37 MBq (MBq: megabecquerel, a radioaktivitás mértékegysége).

A Quadramet beadása és az eljárás folyamata

A Quadramet-et lassú, vénába adott injekció formájában alkalmazzák.

Ez a gyógyszer nem rendszeres, valamint nem folyamatos alkalmazásra szolgál. Az injekciót azonban a beadástól számított 8 hét elteltével ismét be lehet adni, az Ön betegségének alakulásától függően, és ha a vérképe rendeződött az előző kezelés után.

A kezelés időtartama

Nukleáris medicina szakorvosa tájékoztatni fogja Önt az eljárás szokásos időtartamáról.

A Quadramet alkalmazása után

- kerülnie kell a kisgyermekkel és terhes nőkkel való közvetlen érintkezést az injekció beadását követő 48 órán keresztül;
- gyakori vizeletürítés szükséges, hogy a gyógyszert kiürítse szervezetéből. A nukleáris medicina szakorvos tájékoztatni fogja Önt arról, hogy mikor bocsáthatják haza a kórházból. Vizeletinkontinencia vagy húgyúti elzáródás esetén körülbelül 6 órára vizeletkatétert kap.

Kezelőorvosa legalább 8 héten keresztül hetente vérmintákat fog venni, hogy ellenőrizze a vérlemezkeszámát, valamint a fehér- és vörösvérsejtszámát, amelyek a terápia miatt enyhén csökkenhetnek.

Nukleáris medicina szakorvosa tájékoztatni fogja Önt, ha a készítmény beadása után bármilyen különleges óvintézkedést kell tennie. Bármilyen kérdésével forduljon nukleáris medicina szakorvosához.

Ha az előírtnál több Quadramet-et kapott

A túladagolás nem valószínű, mert Ön csak egyetlen adag Quadramet-et fog kapni, amit az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvos pontosan ellenőriz.

Túladagolás esetén azonban megfelelő kezelésben fog részesülni.

Ha bármilyen további kérdése van a Quadramet alkalmazásával kapcsolatban, akkor kérdezze meg az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvost.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások gyakorisága:

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet

- a fehér- és vörösvérsejtek, illetve a vérlemezkek számának a csökkenése.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- csontfájdalom,
- hányinger,
- szédülés,
- nagyon erős fáradtság.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- véralvadási rendellenesség,
- a csontvelő elégtelen vér- és immunsejttermelése,
- koponyaűri vérzés,
- agyi érkatasztrófa (sztrók),
- gerincvelő-kompresszió,
- hányás,
- fokozott verejtékezés,
- étvágytalanság.

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- túlérzékenység,
- súlyos allergiás reakció,
- hasmenés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa nukleáris medicina szakorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Quadramet-t tárolni?

Ezt a készítményt Önnek nem kell tárolnia.

Ezt a gyógyszert a szakorvos felügyelete alatt, megfelelő körülmények között tárolják.

A radioaktív készítményeket a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti előírásoknak megfelelően kell tárolni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Quadramet?

- A készítmény hatóanyaga a [¹⁵³Sm]szamárium-lexidronám-pentanátrium.
Az oldat 1,3 GBq [¹⁵³Sm]szamárium-lexidronám-pentanátriumot tartalmaz milliliterenként a referencia-időpontban (amely 20 - 80 µg/ml szamáriumnak felel meg injekciós üvegenként).
- Egyéb összetevők: EDTMP, kalcium-EDTMP nátriumsója, nátrium, injekcióhoz való víz.

Milyen a Quadramet külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Quadramet egy oldatos injekció.

Az egyes injekciós üvegek 1,5 ml (2 GBq a referencia-időpontban) – 3,1 ml (4 GBq a referencia-időpontban) oldatos injekciót tartalmaznak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A termék csomagolásában egy külön dokumentumban található a Quadramet teljes alkalmazási előírása, amely az egészségügyi dolgozók számára további tudományos és gyakorlati információkat tartalmaz a radioaktív gyógyszer beadására és használatára vonatkozóan.

Kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást!