

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Quadramet 1,3 GBq/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 1,3 GBq samárium [¹⁵³Sm] lexidronam pentasodný k dátumu referencie (zodpovedá 20–80 µg/ml samária na 1 injekčnú liekovku)

Špecifická aktivita samária je asi 16–65 MBq/µg samária.

Každá injekčná liekovka obsahuje 2–4 GBq k dátumu referencie.

Samárium-153 vysiela častice beta so strednou energiou, ako aj zobraziteľný fotón gama, a má polčas rádioaktívneho rozpadu 46,3 hodín (1,93 dňa). Primárne emisie žiarenia samária-153 sú uvedené v Tabuľke 1.

TABUĽKA 1 : ÚDAJE O PRIMÁRNEJ EMISII ŽIARENIA U SAMÁRIA-153

<u>Žiarenie</u>	<u>Energia (keV)*</u>	<u>Zastúpenie</u>
Beta	640	30 %
Beta	710	50 %
Beta	810	20 %
Gama	103	29 %

* V emisiách beta sú uvedené maximálne energie, priemerná energia častíc beta je 233 keV.

Pomocná látka so známym účinkom: sodík 8,1 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry bezfarebný až slabožltavý roztok s pH v rozpätí medzi 7,0 až 8,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Quadramet je určený na zmiernenie bolesti v kostiach u pacientov s mnohopočetnými bolestivými osteoblastovými metastázami skeletu, ktoré pri skenovaní kostí vychytávajú technécium (^{99m}Tc) označené bisfosfonáty.

Pred liečbou sa musí potvrdiť prítomnosť osteoblastových metastáz, ktoré vychytávajú technécium (^{99m}Tc) označené bisfosfonáty.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Quadramet smie podávať iba lekár so skúsenosťami s používaním rádiofarmák a po kompletnom onkologickom vyšetrení pacienta kvalifikovanými lekármi.

Dávkovanie

Odporúčaná aktivita Quadrametu je 37 MBq na jeden kilogram telesnej hmotnosti.

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na možné zvýšenie expozície žiareniu je potrebné dôkladné zváženie rádioaktivity, ktorá má byť podaná týmto pacientom.

Deti a dospievajúci

Užívanie lieku Quadramet sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov vzhľadom na chýbajúce údaje o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podania

Len na jednorazové použitie.

Quadramet sa podáva pomaly intravenózne pomocou intravenózneho katétra po dobu jednej minúty. Quadramet sa pred použitím nesmie riediť.

Pacienti, ktorí na Quadramet reagujú, zvyčajne pociťujú počiatok zmiernenia bolesti 1 týždeň po liečbe. Zmiernenie bolesti môže pretrvávať 4 týždne až 4 mesiace. U pacientov, u ktorých dôjde k zmierneniu bolesti, môže lekár odporučiť, aby znížili používanie opioidných analgetík. Opakované podávanie lieku Quadramet by malo vychádzať z odpovede jednotlivých pacientov na predchádzajúcu liečbu a z klinických príznakov. Treba dodržiavať minimálny interval 8 týždňov pod podmienkou obnovy primeraného fungovania kostnej drene.

Údaje o bezpečnosti opakovaného dávkovania sú obmedzené a zakladajú sa na citlivom používaní prípravku.

Pokyny k príprave lieku pred podaním, pozri časť 12.

Pokyny na prípravu pacienta nájdete v časti 4.4.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo (etyléndiamíntetrametylénfosfonát (EDTMP)) alebo podobné fosfonáty alebo na niektorú z pomocných látok, ktorých zoznam je uvedený v časti 6.1.
- Tehotenstvo (pozri časť 4.6).
- Pacienti, ktorí v predchádzajúcom období 6 týždňov absolvovali chemoterapiu alebo externú radiačnú terapiu na polovici tela.
- Súbežné použitie s myelotoxickou chemoterapiou (pozri časť 4.5)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Možná precitlivenosť alebo anafylaktické reakcie

Ak sa vyskytne hypersenzitívna alebo anafylaktická reakcia, podávanie lieku musí byť okamžite prerušené a podľa potreby sa musí začať intravenózna liečba. Aby bolo možné vykonať okamžitý zásah v prípade núdzového stavu, musia byť ihneď k dispozícii lieky a vybavenie ako napríklad endotracheálna trubica a ventilátor.

Individuálne posúdenie prínosu a rizika

Expozícia žiareniu u každého pacienta musí byť odôvodnená pravdepodobným prínosom. Podávaná rádioaktivita má byť v každom prípade čo najnižšia, ale zároveň postačujúca na dosiahnutie požadovaného terapeutického účinku.

U pacientov s preukázanou zníženou rezervou kostnej drene spôsobenou predchádzajúcou liečbou alebo ochorením sa použitie lieku Quadramet neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži jeho riziká.

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na možné zvýšenie expozície žiarenia je potrebné dôkladné posúdenie pomeru prínosu a rizika u týchto pacientov.

Pediatrická populácia

Informácie o použití u pediatrickej populácie, pozri časť 4.2.

Indikácia musí byť starostlivo zvážená, pretože účinná dávka na MBq je vyššia ako u dospelých.

Ak sa na kostných skenoch s bisfosfonátom označeným technéciom (^{99m}Tc) preukáže interferencia, liek sa nemá používať súbežne s inými bisfosfonátmi.

Myelosupresia

Liečba pacientov s narušenou funkciou kostnej drene sa neodporúča. Úplný krvný obraz by mal byť vyšetrený v priebehu 2 týždňov pred začiatkom liečby. Pred začatím liečby je nutné vziať do úvahy nasledujúce hraničné hodnoty:

- hemoglobín $< 100 \text{ g/l}$,
- celkový počet bielych krviniek $< 5 \times 10^9/\text{l}$,
- absolútny počet neutrofilov $< 2 \times 10^9/\text{l}$,
- počet krvných doštičiek $< 100 \times 10^9/\text{l}$.

Príprava pacienta

Pacientovi treba odporučiť, aby pred injekciou požil (alebo prijal vnútrožilovým podaním) minimálne 500 ml tekutín, a aby po injekcii močil čo najčastejšie, aby sa znížila radiačná záťaž močového mechúra.

Pacienti s problémami s močením (obštrukcia alebo inkontinencia) sa po podaní musia katetrizovať, aby sa minimalizovalo riziko rádioaktívnej kontaminácie odevu, posteľnej bielizne a prostredia pacienta. Prepustenie pacienta musí byť v súlade s miestnymi predpismi.

Keďže je klírens lieku Quadramet rýchly, musia byť opatrenia týkajúce sa rádioaktivity vylučovanej močom v súlade s miestnymi predpismi.

Po zákroku

Počas 48 hodín má byť obmedzený úzky kontakt s dojčatami a tehotnými ženami.

Vzhľadom na možnú supresiu kostnej drene po podaní je potrebné týždenne sledovať krvný obraz po dobu najmenej 8 týždňov, počínajúc 2 týždne po podaní lieku Quadramet, alebo do obnovy primeraného fungovania kostnej drene.

Osobitné upozornenia

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Je nutné sa vyhnúť paravenóznemu podaniu injekcie z dôvodu rizika lokálnej nekrózy tkaniva. Injekcia musí byť striktnie intravenózna, aby sa nevytvoril lokálny depozit a nedošlo k ožiareniu. V prípade paravenózneho podania injekcie sa injekcia musí ihneď zastaviť a miesto podania injekcie sa musí zahriať a umiestniť do zvýšenej polohy. Ak dôjde k radiačnej nekróze, môže byť nutný chirurgický zákrok.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na potenciálne aditívne účinky na kostnú dreň liečba nesmie prebiehať súbežne s chemoterapiou alebo radiačnou terapiou z externého žiariča. Quadramet možno podávať následne po ktoromkoľvek z týchto druhov liečby, keď sa umožní primeraná obnova drene.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ak sa má podávať rádiofarmakum žene v plodnom veku, je dôležité zistiť, či nie je tehotná. Každá žena, ktorej vynechá menštruácia, by mala byť považovaná za tehotnú, kým sa nepreukáže opak.

V prípade pochybností ohľadom jej prípadného tehotenstva (ak žene vynechala menštruácia, ak je menštruácia veľmi nepravidelná atď.), pacientke by mali byť ponúknuté alternatívne vyšetrovacie metódy, ktoré nezahŕňajú ionizačné žiarenie (ak sú k dispozícii). Možnosť tehotenstva treba striktne vylúčiť.

Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku a muži musia používať účinnú antikoncepciu po podaní, a počas celého obdobia sledovania.

Gravidita

U gravidných žien je použitie samárium [153Sm] lexidronam pentasodný kontraindikované (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Pred podávaním rádiofarmaka matke, ktorá dojčí dieťa, treba zvážiť možnosť posunutia podania rádionuklidu, až kým matka neprestane dojčiť.

Neexistujú žiadne dostupné údaje týkajúce sa vylučovania lieku Quadramet do ľudského mlieka. Ak sa podávanie lieku považuje za nevyhnutné, dojčenie je potrebné nahradiť a odstrekované mlieko odstrániť.

Počas 48 hodín má byť obmedzený úzky kontakt s dojčatami.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie týkajúce sa plodnosti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Quadramet môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými reakciami pri klinických štúdiách u jedincov, ktorí dostávali Quadramet, boli trombocytopenia, anémia a leukopénia.

Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie spojené s Quadrametom sú diseminovaná intravaskulárna koagulácia, zlyhanie kostnej drene, precitlivenosť, anafylaktická reakcia, intrakraniálne krvácanie, cerebrovaskulárna príhoda a stlačenie miechy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka obsahuje pozorované typy reakcií a symptómy zoradené podľa triedy orgánových systémov. Dolu uvedené frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie z klinických štúdií a dohľadu výrobcu po uvedení na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Trombocytopénia ² Anémia ² Leukopénia ²
	Menej časté	Diseminovaná intravaskulárna koagulácia ² Zlyhanie kostnej drene ²
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Precitlivenosť ¹ Anafylaktická reakcia ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Anorexia
Poruchy nervového systému	Menej časté	Intrakraniálne krvácanie Cievna mozgová príhoda ^{1, 2} Stlačenie miechy ^{1, 2}
	Časté	Závrat
Gastrointestinálne poruchy	Časté	Nevoľnosť
	Menej časté	Zvracanie
	Neznáme	Hnačka ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť kostí ^{1, 2}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Asténia

¹ Nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení

² Pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Správy o trombocytopénii po uvedení lieku na trh zahŕňali ojedinelé hlásenia o vnútrolebečnom krvácaní a prípady, ktorých dôsledky boli fatálne.

U pacientov, ktorí dostávajú Quadramet, sa pozoroval pokles počtu bielych krviniek a doštičiek, a anémia.

Pri klinických skúškach po 3 až 5 týždňoch od podania dávky klesol počet bielych krviniek a doštičiek na spodnú hranicu asi 40 až 50 % pôvodnej hodnoty, a zvyčajne sa do 8 týždňov po liečbe vrátil na úroveň pred liečbou.

Niekoľko pacientov, u ktorých sa prejavila hematopoetická toxicita 3. alebo 4. stupňa, buď nedávno absolvovalo radiačnú terapiu z externého žiariča alebo chemoterapiu, alebo mali rýchle postupujúcu chorobu s možným postihnutím kostnej drene.

Malý počet pacientov hlásil prechodné zhoršenie bolesti v kostiach krátko po injekcii (recidíva). Táto bolesť je zvyčajne mierna a spontánne ustupuje, a vyskytuje sa do 72 hodín po injekcii. Takéto prejavy zvyčajne odpovedajú na analgetiká.

U niekoľkých pacientov došlo k stlačeniu miechy/nervových koreňov, rozptýlenej intravazálnej koagulácii a cerebrovaskulárnym príhodám. Výskyt týchto príhod možno spájať s vývojom pacientovej choroby. Pri miechových metastázach na cervikodorzálnej úrovni sa nedá vylúčiť zvýšené riziko stlačenia miechy.

Dávka ožiarovania vyplývajúca z terapeutického pôsobenia môže viesť k vyššiemu výskytu rakoviny a mutácií. Vo všetkých prípadoch je nevyhnutné zabezpečiť, aby riziká z ožiarovania boli nižšie než zo

samotnej choroby. Efektívna dávka je 798 mSv pri podávaní maximálnej odporúčanej aktivity pre pacienta s hmotnosťou 70 kg 2 600 MBq.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania liekom Quadramet sa má absorbovaná dávka pacientovi podľa možnosti znížiť zvýšením eliminácie rádionuklidu z tela nútenou diurézou a častým vyprázdňovaním močového mechúra. Môže byť užitočné odhadnúť účinnú dávku, ktorá bola aplikovaná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: rôzne rádiofarmaká na paliatívnu liečbu bolesti.

ATC kód: V10BX02

Spôsob účinku

Quadramet má afinitu ku kostnému tkanivu a koncentruje sa v oblastiach kostného obratu v úzkom spojení s hydroxyapatitom.

Farmakodynamické účinky

Štúdie na potkanoch preukázali, že sa Quadramet rýchlo stráca z krvi a lokalizuje sa v rastových oblastiach mriežky kosti, najmä na vrstve osteoidu podliehajúceho mineralizácii.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pri klinických štúdiách používajúcich planárne zobrazovacie postupy sa Quadramet hromadí s pomerom lézie voči normálnej kosti asi 5 a pomerom lézie voči mäkkému tkanivu asi 6. Preto oblasti metastatického postihnutia môžu hromadiť značne väčšie množstvo lieku Quadramet než okolitá normálna kosť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Quadramet je u pacientov rýchlo odstránený z krvi. Po tridsiatich minútach od podania injekcie tohto lieku 22 pacientom zostalo v plazme iba $9,6 \pm 2,8$ % podanej aktivity. Po 4 a 24 hodinách sa rádioaktivita plazmy znížila z $1,3 \pm 0,7$ % na $0,05 \pm 0,03$ %.

Absorpcia orgánmi

Celková kostná absorpcia lieku Quadramet v štúdiách na 453 pacientoch s rôznymi primárnymi malignitami bola $65,5 \pm 15,5$ % podanej aktivity. Zistila sa pozitívna korelácia medzi kostnou absorpciou a počtom metastatických miest. Naproti tomu kostná absorpcia po 30 minútach bola nepriamo úmerná rádioaktivite v plazme.

Eliminácia

Vylučovanie močom prebiehalo prevažne počas prvých 4 hodín ($30,3 \pm 13,5$ %). Po 12 hodinách sa $35,3 \pm 13,6$ % podanej aktivity vylúčilo do moču. Nižšie vylučovanie močom sa vyskytovalo u pacientov, ktorí mali rozsiahle kostné metastázy, bez ohľadu na množstvo podaného rádiofarmaka.

Biotransformácia

Rozborom vzoriek moču sa zistilo, že rádioaktivita je prítomná ako intaktný komplex.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika u pacientov s poruchou funkcie obličiek nebola charakterizovaná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Produkty rádiolýzy Sm-EDTMP vykazovali renálnu toxicitu u potkanov a psov s hladinou nulového účinku 2,5 mg/kg.

Opakované podávanie dávok samária (^{153}Sm)-EDTMP psom ukázalo mierne dlhšiu dobu obnovy utlmenej kostnej drene a periférnych hematologických parametrov v porovnaní s podaním iba jedinej dávky.

Rádioaktívny Sm-EDTMP nebol testovaný na mutagenitu/karcinogenitu, ale vzhľadom na dávku ožiarenia vyplývajúcu z terapeutickú expozície treba predpokladať, že predstavuje genotoxicko-karcinogénne riziko.

Nerádioaktívny Sm-EDTMP neprejavoval žiadny mutagénny potenciál v sérii testov *in vivo* a *in vitro*. Rovnaké výsledky boli pozorované u Sm-EDTMP obohateného degradačnými produktmi rádiolýzy.

V štúdiu karcinogénneho potenciálu EDTMP sa u potkanov pri vysokých dávkach objavili osteosarkómy. Vzhľadom na neprítomnosť genotoxických vlastností možno tieto účinky pripísať chelatačným vlastnostiam EDTMP, ktoré vedú k poruchám kostného metabolizmu.

Nevykonal sa žiadne štúdie na zhodnotenie účinku lieku Quadramet na rozmnožovanie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

celkové EDTMP (ako EDTMP.H₂O)
vápenato-sodná soľ EDTMP (ako Ca)
celkový sodík (ako Na)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

1 deň od časového údaju o aktivite, uvedeného na štítku.

Použite do 6 hodín od rozmrazenia. Po rozmrazení nedávajte znovu zmraziť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Quadramet sa dodáva zmrazený v suchom ľade.

Uchovávajú ho v pôvodnom obale v mrazničke pri teplote -10°C až -20°C

Podmienky na uchovávanie lieku po rozmrazení, pozri časť 6.3.

Uchovávanie rádiofarmák má byť v súlade s národnými predpismi pre rádioaktívne materiály.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15 ml sklenená injekčná liekovka z bezfarebného ťahaného skla typu I uzavretá zátkou chlórbutylkaučuk/prírodný kaučuk potiahnutá teflónom a s hliníkovým uzáverom s odnímateľným viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 1,5 ml (2 GBq pri referenčnom čase) až 3,1 ml (4 GBq pri referenčnom čase) injekčného roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné upozornenie

Rádiofarmaká môžu prijímať, používať a podávať iba oprávnené osoby v k tomu určených klinických zariadeniach. Ich príjem, uchovávanie, používanie, preprava a likvidácia podliehajú predpisom a/alebo príslušným povoleniam od kompetentných oficiálnych organizácií.

Rádiofarmaká sa musia pripravovať spôsobom, ktorý spĺňa požiadavky na radiačnú bezpečnosť ako aj farmaceutickú kvalitu. Musia sa dodržiavať primerané aseptické opatrenia.

Pokyny k príprave lieku pred podaním, pozri časť 12.

Ak je kedykoľvek počas prípravy lieku narušená integrita tejto liekovky, nesmie sa použiť.

Postup podávania sa má vykonávať tak, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie lieku a ožiarenie personálu. Povinné je primerané tienenie.

Podávanie rádiofarmák vytvára pre ďalšie osoby riziko z externej radiácie alebo zamorenia z rozliateho moču, zvratkov atď.

Podanie tohto lieku spôsobí väčšine pacientov relatívne vysokú radiačnú dávku. Podávanie Quadrametu môže viesť k významnému ohrozeniu životného prostredia. To môže mať vplyv na najbližšiu rodinu pacientov, ktorí podstupujú liečbu, alebo aj na širokú verejnosť v závislosti od množstva podanej aktivity.

Aby sa predišlo akejkoľvek kontaminácii, bude potrebné prijať vhodné opatrenia v súlade s národnými predpismi týkajúcimi sa aktivity eliminovanej pacientmi.

Quadramet môže obsahovať ¹⁵⁴-Eu s polčasom 8,5 roka, ktoré sa po liečbe liekom Quadramet zachová v kostre. To je potrebné vziať do úvahy pri likvidácii rádioaktívneho odpadu a aktivovaní radiačných poplachových systémov.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/97/057/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5.februára 1998

Dátum predĺženia registrácie: 5.decembra 2003

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11. DOZIMETRIA

Odhadované absorbované radiačné dávky u priemerného dospelého pacienta z intravenózneho injekcie lieku Quadramet sú uvedené v Tabuľke 3. Dozimetrické odhady vychádzali z klinických biodistribučných štúdií s použitím metód, ktoré pre výpočty dávok ožiarovania vypracoval Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee of the Society of Nuclear Medicine.

Keďže sa Quadramet vylučuje do moču, radiačná expozícia bola založená na intervale močenia 4,8 hodiny. Odhady dávok ožiarovania pre kosť a dreň predpokladajú, že sa rádioaktivita ukladá na povrchu kostí v súlade s autorádiogramami vzoriek kostí odobratých pacientom, ktorí dostávali Quadramet.

TABUĽKA 3: ABSORBOVANÉ DÁVKY ŽIARENIA

Orgán	Absorbovaná dávka na injektovanú účinnosť (mGy/MBq)
Červená kostná dreň	1,54
Hrudník	0,003
Koža	0,004
Maternica	0,011
Mozog	0,011
Nadobličky	0,009
Obličky	0,018
Pankreas	0,005
Pečeň	0,005
Plúca	0,008
Povrch kostí	6,76
Semenníky	0,005
Slezina	0,004
Stena močového mechúra	0,973
Stena myokardu	0,005
Stena vzostupnej časti hrubého čreva	0,005
Stena zostupnej časti hrubého čreva	0,010
Štítna žľaza	0,007
Svaly	0,007
Týmus	0,004
Vaječníky	0,008
Tenké črevo	0,006
Žalúdok	0,004
Žlčník	0,004
Účinná dávka (mSv/MBq)	0,307

Účinná dávka vyplývajúca z podania aktivity 2 600 MBq pre dospelého s hmotnosťou 70 kg je asi 798 mSv.

Dávky ožiarenia jednotlivých orgánov, ktoré nemusia byť cieľovými orgánmi terapie, môžu byť významne ovplyvnené patofyziologickými zmenami, vyvolanými priebehom choroby. Toto je potrebné vziať do úvahy keď sa používajú nasledovné informácie:

Pri podávanej aktivite 2 600 MBq dospelému pacientovi s hmotnosťou 70 kg je typická dávka ožiarenia cieľového orgánu, kostných metastáz, 86,8 Gy a typické dávky ožiarenia kritických orgánov sú: normálny povrch kosti 17,6 Gy, červená kostná dreň 4,0 Gy, stena močového mechúra 2,5 Gy, obličky 0,047 Gy a vaječníky 0,021 Gy.

12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Pred podaním nechajte prípravok rozmraziť pri izbovej teplote.

Injekčný roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Musí byť číry, bez častíc. Operátor si musí pri kontrole čírosti roztoku chrániť zrak.

Aktivita sa má tesne pred podaním zmerať zariadením pre kalibráciu dávok. Pred podaním lieku Quadramet je nevyhnutné overenie dávky, ktorá sa má podať, a identifikácia pacienta.

Odbery sa musia vykonávať za aseptických podmienok. Injekčná liekovka sa nesmie nikdy otvárať. Po dezinfekcii uzáveru sa má roztok natiahnuť cez uzáver s použitím vhodnej jednorazovej injekčnej striekačky, vybavenej vhodným ochranným tienením a sterilnou jednorazovou ihlou alebo s použitím schváleného automatického aplikačného systému.

V prípade akéhokoľvek poškodenia injekčnej liekovky, sa liek nesmie použiť.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Príloha I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekom predložený v module 1.8.1. povolenia na uvedenie lieku na trh, ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**{ PLECHOVKA / OLOVENÝ KONTAJNER }**

Obsahuje Blue Box

1. NÁZOV LIEKUQuadramet 1,3 GBq/ml, injekčný roztok
samárium [153Sm] lexidronam pentasodný**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**Samárium [153Sm] lexidronam pentasodný: 1,3 GBq/ml k dátumu referencie
(zodpovedá 20–80 µg/ml samária)**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**Celkové EDTMP (ako EDTMP.H₂O)
Vápenato-sodná soľ EDTMP (ako Ca)
Celkový sodík (ako Na)
Voda na injekciu**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Roztok pre injekciu v jednodávkovej injekčnej liekovke

Objem: ml

_____ GBq/liek. _____ (12 hod. SEČ)

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

Na vnútrožilové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**Rádioaktívny liek.
Symbol rádioaktivity

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP : DD/MM/RRRR_____ (12 hod. SEČ)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v mrazničke v pôvodnom obale

Použite do 6 hodín od rozmrazenia

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/97/057/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže : _____

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzat' informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
SKLENÁ INJEKČNÁ LIEKOVKA**

Obsahuje Blue Box

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Quadramet 1,3 GBq/ml injekčný roztok
Samárium [153Sm] lexidronam pentasodný
Na vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODAVANIA

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP : DD/MM/RRRR_ (12 hod. SEČ)

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže : _____

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

Objem: ml

_____ GBq/liek. _____ (12 hod. SEČ)

6. INÉ

Symbol rádioaktivity

Rádioaktívny liek

Výrobca: CIS bio international.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľov

Quadramet 1,3 GBq/ml injekčný roztok

samárium [¹⁵³Sm] lexidronam pentasodný.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete tento liek používať, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek otázky, spýtajte sa lekára nukleárnej medicíny, ktorý bude dohliadať na vyšetrenie.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára nukleárnej medicíny. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Quadramet a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako začnete Quadramet používať
3. Ako sa Quadramet používa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako sa Quadramet uchováva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Quadramet a na čo sa používa

Quadramet obsahuje účinnú látku samárium [¹⁵³Sm] lexidronam pentasodný. Tento liek je rádiofarmakum určené len na terapeutické (liečebné) účely.

Quadramet sa používa na liečbu bolesti v kostiach vyvolanej chorobou.

Quadramet má vysokú afinitu ku kostnému tkanivu. Po injekcii sa hromadí v poškodenej kosti. Vzhľadom na to, že Quadramet obsahuje malé množstvá rádioaktívneho prvku samárium (¹⁵³Sm), žiarenie pôsobí miestne na poškodenia kostí, čo vedie k zmierňujúcemu účinku na bolesť v kostiach.

Použitie lieku Quadramet zahŕňa vystavenie sa malému množstvu rádioaktivity. Váš ošetrojúci lekár a lekár špecializujúci sa na nukleárnu medicínu usúdili, že klinický prínos procedúry s rádiofarmakom prevažuje nad rizikom v dôsledku žiarenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako začnete Quadramet používať

Quadramet sa nesmie používať:

- ak ste alergický na samárium [¹⁵³Sm] lexidronam pentasodný, podobné fosfonátové zlúčeniny alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná alebo sa domnívate, že môžete byť tehotná,
- ak ste v predchádzajúcom období 6 týždňov absolvovali chemoterapiu alebo radiačnú terapiu polovice tela

Upozornenia a opatrenia

Upozornite svojho lekára nukleárnej medicíny predtým, ako dostanete Quadramet:

- Ak máte zníženú funkciu obličiek, upraví sa množstvo prípravku.
- Ak máte problémy s močením (upchatie močových ciest alebo neschopnosť udržať moč), bude potrebné venovať osobitnú pozornosť zberu moču.
- Ak ste boli liečení inými bisfosfonátmi.
- Ak máte významne ovplyvnený počet krviniek

Pred podaním Quadrametu by ste mali:

- absolvovať zobrazenie (skenovanie) kostí, aby si lekár overil, že liečba Quadrametom bude pre vás prínosná,
- pred začiatkom zákroku vypite väčšie množstvo vody, aby ste mohli čo najčastejšie močiť počas prvých hodín po vyšetrení.

Deti a dospelávajúci

Ak máte menej ako 18 rokov, poraďte sa so špecialistom nukleárnej medicíny, pretože tento liek nemusí byť pre vás vhodný.

Iné lieky a Quadramet

Špecialistovi nukleárnej medicíny povedzte, ak užívate, ak ste v poslednom čase užívali alebo ak máte užívať ďalšie lieky.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom z oddelenia nukleárnej medicíny predtým, ako začnete používať tento liek.

Lekára nukleárnej medicíny musíte pred podaním lieku Quadramet informovať, ak existuje možnosť, že ste tehotná, ak vám mešká menštruácia, alebo ak dojčíte. Ak máte pochybnosti, je dôležité sa poradiť s lekárom nukleárnej medicíny, ktorý bude dohliadať na priebeh vyšetrenia.

Ak ste tehotná

Quadramet sa nesmie podávať tehotným ženám.

Ak dojčíte

Ak je potrebné podanie Quadrametu, dojčenie sa musí zastaviť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Považuje sa za nepravdepodobné, že by Quadramet ovplyvnil schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Quadramet obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Quadramet

Existujú prísne právne predpisy upravujúce používanie, manipuláciu a likvidáciu rádiofarmák. Quadramet sa bude používať iba v špeciálne kontrolovaných priestoroch. S týmto liekom smú manipulovať a budú vám ho podávať iba osoby, ktoré boli vyškolené a sú kvalifikované na jeho bezpečné používanie. Tieto osoby budú venovať osobitnú starostlivosť bezpečnému užívaniu tohto lieku a budú vás informovať o jednotlivých krokoch.

Lekár nukleárnej medicíny, ktorý dohliada na postup, rozhodne, aké množstvo Quadrametu vám má byť podané.

Dospelému človeku sa spravidla odporúča 37 MBq na jeden kilogram telesnej hmotnosti (MBq: megabecquerel je jednotka používaná na vyjadrenie rádioaktivity).

Podanie lieku Quadramet a vykonanie zákroku

Quadramet sa podáva pomalou injekciou do žily.

Tento liek nie je určený na pravidelné alebo trvalé podávanie. Podanie však možno zopakovať po 8 týždňoch od injekcie, v závislosti od vývoja vašej choroby, a v prípade obnovenia krvného obrazu po predchádzajúcej liečbe.

Trvanie liečby

Lekár nukleárnej medicíny vás bude informovať o zvyčajnej dobe trvania vyšetrenia.

Po podaní Quadrametu

- po podaní injekcie sa máte vyhýbať 48 hodín akémukoľvek blízkeho kontaktu s malými deťmi a tehotnými ženami
- často močiť, aby sa podaný liek rýchlo odstránil z tela. Lekár v oblasti nukleárnej medicíny vás bude informovať, kedy môžete byť prepustený z nemocnice. V prípade neschopnosti udržať moč alebo nepriechodnosti močových ciest, dostanete približne na 6 hodín močový katéter.

Váš lekár vám bude odoberať vzorky krvi týždenne po dobu najmenej 8 týždňov, aby skontroloval počet krvných doštičiek, bielych a červených krviniek, ktorý sa môže v dôsledku liečby mierne znížiť.

Lekár nukleárnej medicíny vás bude informovať, ak budete potrebovať osobitné opatrenia po podaní tohto lieku. Ak máte nejaké otázky, obráťte sa na lekára nukleárnej medicíny.

Ak vám bolo podané viac lieku Quadramet, ako malo byť

Predávkovanie je nepravdepodobné, pretože dostanete iba jednu dávku Quadramet presne skontrolovanú lekárom nukleárnej medicíny, ktorý na vyšetrenie dohliada.

V prípade predávkovania však dostanete vhodnú liečbu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia lieku Quadramet, opýtajte sa svojho lekára nukleárnej medicíny, ktorý na vyšetrenie dohliada.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Častotť výskytu nežiaducich účinkov je:

Veľmi časté : môžu postihovať viac ako 1 človeka z 10

- Znížením počtu červených a bielych krviniek a krvných doštičiek

Časté: môžu postihovať až 1 osobu z 10

- Bolestť kostí
- Nevoľnosť
- Závrat
- Nadmerná únava

Menej časté: môžu postihovať až 1 osobu zo 100

- Porucha zrážania krvi
- Zlyhanie kostnej drene pri produkcii krvných buniek a buniek zodpovedných za obranyschopnosť organizmu
- Krvácanie do mozgu
- Cievna mozgová príhoda
- Stlačenie miechy
- Zvracanie
- Nadmerné potenie
- Strata chuti do jedla

Neznáme: častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- Precitlivenosť
- Závažná alergická reakcia
- Hnačka

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára nukleárnej medicíny. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Quadramet

Tento liek nebudete uchovávať.

Za uchovávanie tohto lieku je zodpovedný špecialista, ktorý ho uchováva v priestoroch určených na tento účel.

Uchovávanie rádiofarmák sa uskutočňuje v súlade s národnými predpismi týkajúcimi sa rádioaktívnych materiálov.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Quadramet obsahuje

- Liečivo je samárium [153Sm] lexidronam pentasodný.
- Každý ml roztoku obsahuje k dátumu referencie čase 1,3 GBq samárium [153Sm] lexidronam pentasodný (zodpovedá 20–80 µg/ml samária na 1 injekčnú liekovku).
- Ďalšie zložky sú: EDTMP, vápenato-sodná soľ EDTMP, sodík, voda na injekcie.

Ako vyzerá Quadramet a obsah balenia

Quadramet je injekčný roztok.

Každá injekčná liekovka obsahuje 1,5 ml (2 GBq k dátumu referencie) až 3,1 ml (4 GBq k dátumu referencie) injekčného roztoku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v{MM{RRRR}}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Kompletný súhrn charakteristických vlastností lieku Quadramet je súčasťou balenia lieku vo forme samostatného dokumentu. Je určený pre zdravotníckych pracovníkov a obsahuje ďalšie doplňujúce odborné a praktické informácie o podávaní a použití tohto rádiofarmaka.

Prečítajte si tento súhrn charakteristických vlastností lieku.