

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Quadramet 1,3 GBq/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 1,3 GBq (^{153}Sm) samarij-leksidronam, pentanatrijeve soli, na referenčni datum (ustreza 20 do 80 $\mu\text{g/ml}$ samarija na vialo)

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

Vsaka viala vsebuje 2 – 4 GBq na referenčni datum.

Samarij-153 oddaja srednjeenergijske beta delce in gama foton, ki omogoča scintigrafijo ter ima radioaktivni razpolovni čas 46,3 ure (1,93 dneva). Primarne emisije sevanja samarija-153 so navedene v Tabeli 1.

TABELA 1: GLAVNE EMISIJE SEVANJA SAMARIJA-153

<u>Sevanje</u>	Energija (keV)*	<u>Razvejitveno razmerje</u>
Beta	640	30%
Beta	710	50%
Beta	810	20%
Gama	103	29%

* Največje energije so navedene za sevanja beta, povprečna energija beta delcev je 233 keV.

Pomožne snovi z znanim učinkom: natrij 8,1 mg/ml.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra, brezbarvna do svetlo jantarna raztopina, ki ima pH med 7,0 in 8,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Quadramet je indiciran za lajšanje bolečin v kosteh pri bolnikih z množičnimi bolečimi osteoplastnimi kostnimi metastazami, ki na scintigrafiji kosti kopičijo s tehnejem ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) označene bisfosfonate.

Pred uvedbo zdravljenja je treba potrditi prisotnost osteoplastnih metastaz, ki kopičijo s tehnejem ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) označene bisfosfonate.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Quadramet smejo dajati le zdravniki, ki imajo izkušnje z uporabo radiofarmakov, ko je zdravnik-specialist podal celotno onkološko oceno bolnika.

Odmerjanje

Priporočena aktivnost zdravila Quadramet je 37 MBq na kg telesne teže.

Ledvična okvara

Pri teh bolnikih je možna povečana izpostavljenost sevanju; zato je treba skrbno oceniti aktivnost, ki bo aplicirana..

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Quadramet pri otrocih in mladostnikih pod 18 let ni priporočljiva.

Način uporabe

Samo za enkratno uporabo.

Quadramet dajemo počasi intravensko v trajanju 1 minute po vzpostavljenem intravenskem kanalu. Quadrameta pred uporabo ne smete redčiti.

Bolniki, ki se odzivajo na Quadramet, običajno začutijo olajšanje bolečine v prvem tednu po začetku terapije. Olajšanje bolečine traja 4 tedne do 4 mesece.

Bolnike, ki zaznajo zmanjšanje bolečine, lahko njihov zdravnik spodbudi k zmanjšanju uporabe opioidnih analgetikov.

Ponovna aplikacija Quadrameta mora temeljiti na odzivu posameznega bolnika na predhodno zdravljenje ter na kliničnih simptomih. Upoštevati moramo minimalen razmik 8 tednov, da se lahko funkcija kostnega mozga ustrezno popravi.

Podatki o varnosti ponovne aplikacije so skromni in temeljijo le na poročilih pri uporabi tega zdravila pri majhnem številu bolnikov.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Za pripravo bolnika glejte poglavje 4.4.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino (etilendiamintetrametilenfosfonat (EDTMP)) ali podobne fosfonate ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6)
- Bolniki, ki so se v preteklih 6 tednih zdravili s kemoterapijo ali zunanjim obsevanjem polovice telesa.
- Sočasna uporaba z mielotoksično kemoterapijo (glejte poglavje 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Možnost za preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije

Če pride do preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije, je treba takoj prekiniti dajanje zdravila in po potrebi začeti z intravenskim zdravljenjem. Za takojšnje ukrepanje v nujnih primerih morajo biti na voljo nujna zdravila in oprema, kot sta endotrahealna cevka in aparat za predihavanje.

Presoja razmerja med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku

Pri vsakem bolniku je treba izpostavljenost sevanju upravičiti z verjetno koristjo. V vsakem primeru je treba uporabiti čim manjšo aktivnost, ki še omogoča potrebni terapevtski učinek.

Pri bolnikih, ki imajo zmanjšano rezervo kostnega mozga zaradi predhodne terapije ali bolezni, ne priporočamo uporabe zdravila Quadramet, razen če pričakovana korist zdravljenja odtehta tveganje.

Ledvična okvara

Pri teh bolnikih je možna povečana izpostavljenost sevanju; zato je treba skrbno oceniti razmerje koristi in tveganja.

Pediatrična populacija

Za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Skrbno je treba razmisliti o indikaciji, saj je učinkovit odmerek na MBq večji kot pri odraslih.

Ne sme se uporabljati sočasno z drugimi bisfosfonati, če se pri slikanju kosti s tehnejem (^{99m}Tc) označenimi bisfosfonati pokaže interferenca.

Mielosupresija

Zdravljenje bolnikov z neustreznim delovanjem kostnega mozga ni priporočeno. V 2 tednih pred začetkom terapije je treba pridobiti popolno krvno sliko. Pred začetkom zdravljenja je treba upoštevati naslednje mejne vrednosti:

- hemoglobin $< 100 \text{ g/l}$
- skupno število belih krvnih celic $< 5 \times 10^9/\text{l}$
- absolutno število nevtrofilcev $< 2 \times 10^9/\text{l}$
- število trombocitov $< 100 \times 10^9/\text{l}$

Priprava bolnika

Pred injiciranjem naj bolnik zaužije (ali prejme z intravensko aplikacijo) najmanj 500 ml tekočine, po aplikaciji pa naj kar se da pogosto odvaja vodo, s čimer se zmanjša izpostavljenost mehurja sevanju.

Pri bolnikih s težavami z uriniranjem (obstrukcija ali inkontinenca) je treba po dajanju namestiti kateter, da se zmanjša tveganje radioaktivne kontaminacije oblačil, posteljnine in bolnikovega okolja. Bolnikov odpust je treba uskladiti z lokalnimi predpisi.

Ker se zdravilo Quadramet hitro izloča iz telesa, je treba previdnostne ukrepe v zvezi z radioaktivnostjo v izločenem urinu uskladiti z lokalnimi predpisi.

Po postopku

Tesen stik z dojenčki in nosečnicami je treba omejiti za 48 ur.

Zaradi verjetnosti pojava supresije kostnega mozga po aplikaciji zdravila Quadramet je potrebno 2 tedna po aplikaciji tedensko spremljati krvno sliko vsaj 8 tednov, ali do ponovne vzpostavitve ustrezne funkcije kostnega mozga.

Posebna opozorila

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Izogniti se je treba paravenskemu injiciranju zaradi tveganja lokalne nekroze tkiva. Injiciranje mora biti strogo intravensko, da se prepreči lokalno odlaganje in obsevanje. V primeru paravenskega injiciranja je treba injiciranje takoj ustaviti in ogreti mesto injiciranja, bolnik pa mora počivati v dvignjenem položaju. Zaradi morebitnega pojava radiacijske nekroze bo morda potrebna kirurška intervencija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi možnega sinergističnega učinka na kostni mozeg zdravljenje ne sme potekati sočasno s kemoterapijo ali radioterapijo. Zdravilo Quadramet lahko dajemo po zaključku teh terapij, oziroma, ko se kostni mozeg ustrezno opomore.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Kadar se načrtuje uporaba radiofarmakov pri ženski v rodni dobi, je treba predhodno ugotoviti, ali je noseča. Vsako žensko, ki ji je izostala menstruacija, je treba obravnavati kot nosečo, dokler ni dokazano nasprotno.

Če niste prepričani o nosečnosti (če je ženska izostala menstruacija, če ima zelo neredno menstruacijo ipd.), bolnici ponudite nadomestne možnosti, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja (če so na voljo). Možnost zanositve mora biti brezpogojno izključena.

Kontracepcija

Ženske in moški v rodni dobi morajo po dajanju in v celotnem kontrolnem obdobju uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Uporaba (^{153}Sm)samarij-leksidronam, pentanatrijeve soli je kontraindicirana pri nosečnicah (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Pred dajanjem radiofarmacevtskih izdelkov doječi materi je treba razmisliti, ali je mogoče dajanje radionuklida odložiti, dokler mati ne preneha z dojenjem.

Na razpolago ni kliničnih podatkov o izločanju zdravila Quadramet v mleku doječih mater.

Če je uporaba nujna, je treba namesto dojenja uvesti hranjenje z umetnim mlekom, izločeno materino mleko pa zavreči.

Tesen stik z dojenčki je treba omejiti za 48 ur.

Plodnost

Študije o plodnosti niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Quadramet ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah pri posameznikih, ki so prejeli zdravilo Quadramet, so najpogosteje poročali o trombocitopeniji, anemiji in levkopeniji.

Najpomembnejši resni neželeni učinki, povezani z zdravilom Quadramet, so diseminirana intravaskularna koagulacija, okvara kostnega mozga, preobčutljivost, anafilaktična reakcija, intrakranialna krvavitev, možganska kap in kompresija hrbtenjače.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Naslednja preglednica vsebuje opažene vrste reakcij in simptome, razvrščene po razredih sistemskih organov. Spodaj navedene frekvence so opredeljene z uporabo naslednjega dogovora:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in obdobja po trženju zdravila

Sistem Organ Razred	Frekvenca	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	Thrombocitopenija ² Anaemija ² Levkopenija ²
	Občasni	Diseminirana intravaskularna koagulacija ² Okvara kostnega mozga ²
Bolezni imunskega sistema	Neznana pogostnost	Preobčutljivost ¹ Anafilaktična reakcija ¹
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	Anoreksija
Bolezni živčevja	Občasni	Intrakranialna krvavitev Možganska kap ² Kompresija hrbtenjače ²
	Pogosti	Vrtoglavica
Bolezni prebavil	Pogosti	Slabost
	Občasni	Bruhanje
	Neznana pogostnost	Driska ¹
Bolezni kože in podkožja	Občasni	Hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	Bolečine v kosteh ²
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	Astenija

¹ Neželeni učinki na podlagi spontanega poročanja

² Glej poglavje Opis izbranih neželenih učinkov

Opis izbranih neželenih učinkov

Postmarketinška poročila o trombocitopeniji vključujejo posamezne primere intrakranialne krvavitve in primere s smrtnim izidom.

Pri bolnikih, ki so prejeli Quadramet, so opazili zmanjšanje števila levkocitov in trombocitov ter pojav anemije.

V kliničnih preskušanjih je ob največjem padcu število levkocitov in trombocitov znašalo približno 40 % - 50 % njihove izhodiščne vrednosti; te najnižje vrednosti so bile zabeležene 3-5 tednov po aplikaciji odmerka in so se zopet vrstile v izhodiščno stanje 8 tednov po terapiji.

Redki bolniki, pri katerih se je pojavila toksičnost 3-4 stopnje za krvotvorne organe, so bili predhodno zdravljeni bodisi z obsevanjem ali kemoterapijo ali pa so imeli hitro napredujočo bolezen z verjetno razširitvijo v kostni mozeg.

Majhno število bolnikov je navajalo, da so imeli kmalu po injekciji prehodno močnejše bolečine v kosteh (burna reakcija). Ta reakcija je običajno blaga, pojavi se v 72 urah po aplikaciji in izgine sama od sebe. Take reakcije se običajno odzivajo na analgetike.

Nekaj bolnikov je imelo kompresijo hrbtenjače ali korenin, diseminirano intravaskularno koagulacijo in cerebrovaskularni insult. Naštete pojave bi lahko povezali z napredovanjem bolezni pri teh bolnikih. Kadar gre za metastaze v hrbtenici na cerviko-dorzalni ravni, ne moremo izključiti povečanega tveganja za kompresijo hrbtenjače.

Prejeta doza sevanja zaradi terapevtske izpostavljenosti lahko povzroči večjo pojavnost rakavih obolenj in mutacij. V vseh primerih moramo zagotoviti, da je tveganje zaradi sevanja manj ogrožajoče kot bolezen sama. Pri bolniku, ki tehta 70 kg, je učinkovita doza sevanja 798 mSv, ko je aplikirana maksimalna priporočena radioaktivnost 2600 MBq.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru aplikiranja prevelikega odmerka sevanja z zdravilom Quadramet je treba absorbirani odmerki, ki ga je prejel bolnik, kjer je to mogoče, zmanjšati s povečanim izločanjem radionuklida iz telesa s forsirano diurezo in pogostim praznjenjem mehurja. Morda bi bilo koristno oceniti učinkovni odmerki, ki je bil uporabljen.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: razni radioterapevtiki za lajšanje bolečin,
Oznaka ATC: V10BX02

Mehanizem delovanja

Quadramet ima afiniteto do kostnega tkiva, se kopiči v področjih spremenjene zgradbe kosti in je v tesni zvezi s hidroksiapatitom.

Farmakodinamični učinki

Študije na podganah so pokazale, da se Quadramet hitro izloči iz krvi in se lokalizira v rastnih delih kostnega matriksa, zlasti v plasti osteoidov, kjer prihaja do mineralizacije.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih študijah, kjer uporabljajo planarne tehnike slikanja, se Quadramet v lezijah kopiči v razmerju približno 5:1 glede na normalno kostno tkivo in v razmerju 6:1 glede na mehko tkivo. Tako lahko področja metastatske rasti akumulirajo značilno večje količine Quadrameta kot okolno normalno kostno tkivo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Zdravilo Quadramet se pri bolnikih hitro izloči iz krvi. 30 minut po injiciranju zdravila 22 bolnikom, je bilo v plazmi prisotno le še $9,6 \pm 2,8$ % aplikirane radioaktivnosti. Po 4 in 24 urah je radioaktivnost v plazmi padla na $1,3 \pm 0,7$ % na $0,05 \pm 0,03$ %.

Privzem v organe

Skupno kopičenje Quadrameta v raziskavi na 453 bolnikih z različnimi primarnimi malignomi je znašalo $65,5 \pm 15,5$ % aplikirane radioaktivnosti. Ugotovljena je bila pozitivna korelacija med kopičenjem v skeletu in številom metastatskih mest. Nasprotno pa je bilo kopičenje v skeletu obratno sorazmerno s plazemsko radioaktivnostjo po 30 minutah.

Izločanje

Izločanje z urinom je potekalo pretežno v prvih 4 urah ($30,3 \pm 13,5$ %). Po 12 urah se je $35,3 \pm 13,6$ % aplikirane radioaktivnosti izločilo v urin. Izločanje v urin je bilo manjše pri bolnikih, ki so imeli obsežne kostne metastaze, ne glede na količino aplikiranega radiofarmaka.

Biotransformacija

Analiza vzorcev urina je pokazala, da je bila radioaktivnost prisotna v obliki nespremenjenega kompleksa.

Ledvična okvara

Farmakokinetika pri bolnikih z okvaro ledvic ni bila opisana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Produkti radiolize Sm-EDTMP so pokazali toksičnost za ledvica pri podganah in psih, raven brez ugotovljenih neželenih učinkov je bila pri koncentraciji 2,5 mg/kg.

Pokazalo se je, da - v primerjavi z enkratno aplikacijo - po ponavljajoči aplikaciji odmerka samarija (^{153}Sm)-EDTMP pri psih traja nekoliko dlje, da se prizadeti kostni mozeg in periferni hematološki parametri spet normalizirajo.

Radioaktivnega Sm-EDTMP niso preskušali na mutagenost/karcinogenost, vendar pa je treba upoštevati, da prejeta doza sevanja zaradi terapevtske izpostavljenosti lahko predstavlja določeno genotoksično/karcinogeno tveganje.

V seriji *in vivo* in *in vitro* testov neradioaktivni Sm-EDTMP ni imel mutagenega potenciala. Enake rezultate navajajo za Sm-EDTMP, ki je bil obogaten z razgradnimi produkti radiolize.

V študiji karcinogenega potenciala EDTMP so se pri podganah ob visokih odmerkih pojavili osteosarkomi. Glede na odsotnost genotoksičnih lastnosti lahko te učinke povežemo s kelatnimi lastnostmi EDTMP, ki privedejo do motenj v kostnem metabolizmu.

Do sedaj niso opravili študij, v katerih bi ocenjevali vpliv Quadrameta na reprodukcijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Skupni EDTMP (v obliki EDTMP.H₂O)
Kalcij-EDTMP natrijeva sol (v obliki Ca)
Skupni natrij (kot Na)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

1 dan od datuma kalibracije, navedenega na ovojnini.

Uporabite v 6 urah po odmrznjenju. Po odmrznjenju ne smete ponovno zamrzovati.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Quadramet se dostavlja zmrznjen v suhem ledu.
Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi -10 °C do -20 °C v originalni ovojnini.
Za pogoje shranjevanja po odtajanju zdravila glejte poglavje 6.3.

Shranjevanje radiofarmakov mora biti v skladu z lokalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna 15-ml viala iz vlečenega stekla tipa I po Evropski farmakopeji, zaprta s teflonsko prevlečenim klorobutilnim zamaškom iz naravne gume in aluminijasto zaščitno zaporko.

Vsaka viala vsebuje 1,5 ml (2 GBq ob referenčnem času) do 3,1 ml (4 GBq ob referenčnem času) raztopine za injiciranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošno opozorilo

Radiofarmake lahko prevzamejo, uporabljajo in dajejo le pooblašene osebe v odobrenih kliničnih ustanovah. Prejem, shranjevanje, uporaba, prenos in odstranjevanje radiofarmakov je urejeno s predpisi in/ali ustreznimi dovoljenji pristojnih organov.

Radiofarmake je treba pripraviti v skladu z varnostjo pred sevanjem in zahtevami za kakovost farmacevtskega izdelka. Potrebni so ustrezni aseptični previdnostni ukrepi.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Če je kadarkoli med pripravo zdravila integriteta viala ogrožena, je ne smete uporabiti.

Postopke dajanja je treba izvajati tako, da se čim bolj zmanjša tveganje kontaminacije zdravila in obsevanje osebja. Ustrezna zaščita je obvezna.

Aplikacija radiofarmakov predstavlja tveganje izpostavljenosti sevanju drugih oseb ali kontaminaciji zaradi razlitja urina, bruhanja ipd.

Priprava bo pri večini bolnikov verjetno povzročila razmeroma velik odmerek sevanja. Uporaba zdravila Quadramet lahko povzroči znatno tveganje za okolje. To lahko skrbi ožje družinske člane oseb, ki se zdravijo, ali širšo javnost, odvisno od količine apliciranega odmerka.

Da bi se izognili kakršni koli kontaminaciji, je treba sprejeti ustrezne previdnostne ukrepe v skladu z nacionalnimi predpisi v zvezi z izločanjem radioaktivnosti iz telesa bolnika.

Zdravilo Quadramet lahko vsebuje ¹⁵⁴-Eu z razpolovnim časom 8,5 leta, ki po zdravljenju z zdravilom Quadramet ostane v skeletu. To je treba upoštevati pri odstranjevanju radioaktivnih odpadkov in pri aktiviranju alarmnih sistemov v primeru sevanja.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/97/057/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 5. februar 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 12. december 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. DOZIMETRIJA

Ocenjene absorbirane doze sevanja, ki jih prejme povprečen odrasel bolnik po intravenski injekciji zdravila Quadramet, so navedene v tabeli 3. Ocenjene vrednosti prejetih doz sevanja temeljijo na študijah klinične porazdelitve s pomočjo metod, ki jih je za izračunavanje doz sevanja razvil Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee pri Združenju za nuklearno medicino (Society of Nuclear Medicine).

Ker se zdravilo Quadramet izloča v urinu, so pri izpostavljenosti sevanju upoštevali 4,8-urni interval pri odvajanju urina. Pri oceni prejetih doz sevanja na kosti in kostni mozeg se predvideva, da se, skladno z avtoradiogrami kostnih vzorcev odvzetih bolnikom, ki so prejeli zdravilo Quadramet, radioaktivnost nalaga na površini kosti.

TABELA 3: ABSORBIRANE DOZE SEVANJA

Organ	Absorbirana doza na injicirano radioaktivnost (mGy/MBq)
jajčniki	0,008
jetra	0,005
koža	0,004
ledvice	0,018
maternica	0,011
mišice	0,007
možgani	0,011
nadledvične žleze	0,009
pljuča	0,008
površina kosti	6,76
prsni koš	0,003
rdeči kostni mozeg	1,54
ščitnica	0,007
stena ascendentnega kolona	0,005
stena descendentnega kolona	0,010
stena sečnega mehurja	0,973
stena miokarda	0,005
tanko črevo	0,006
testisi	0,005
timus	0,004
trebušna slinavka	0,005
vranica	0,004
želodec	0,004
žolčnik	0,004
Efektivna doza (mSv/MBq)	0,307

Efektivni odmerek, ki nastane zaradi odmerjanja aktivnosti 2600 MBq za odraslo osebo z maso 70 kg, je približno 798 mSv.

Na doze sevanja, ki jih prejmejo posamezni organi, ki niso ciljni organi zdravljenja, lahko značilno vplivajo patofiziološke spremembe, ki jih sproži bolezenski proces. To je treba upoštevati tudi pri uporabi naslednjih podatkov.

Pri dovedeni aktivnosti 2600 MBq za odraslo osebo, ki tehta 70 kg, je tipična doza sevanja na ciljni organ, skeletne metastaze, 86,8 Gy, tipične doze sevanja na kritične organe pa so: normalne površine kosti 17,6 Gy, rdeči mozeg 4,0 Gy, stena sečnega mehurja 2,5 Gy, ledvice 0,047 Gy in jajčniki 0,021 Gy.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Pred uporabo pustite zdravilo odmrzniti pri sobni temperaturi.

Pred uporabo morate raztopino za injiciranje vizualno pregledati. Biti mora bistra, brez delcev. Med preverjanjem bistrosti raztopine si mora oseba, ki preverja, zaščititi oči.

Radioaktivnost morate izmeriti z radionuklidnim kalibratorjem neposredno pred aplikacijo. Pred aplikacijo zdravila Quadramet morate verificirati odmerek in identificirati bolnika.

Odvzeme je treba opravljati v aseptičnih pogojih. Viala se ne sme nikoli odpreti. Po razkuževanju zamaška je treba raztopino odvzeti skozi zamašek z brizgo za enkratni odmerek, opremljeno z ustrezno varnostno zaščito in sterilno iglo za enkratno uporabo, ali z uporabo pooblaščenega avtomatiziranega in kvalificiranega aplikacijskega sistema.

Če je ogrožena integriteta (celovitost) vial, zdravila ne smete uporabiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov PROIZVAJALCA odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1. dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KOVINSKA ŠKATLA / SVINČENI VSEBNIK**

Vključuje modro okence

1. IME ZDRAVILA

Quadramet 1,3 GBq/ml raztopina za injiciranje.
(¹⁵³Sm) samarij-leksidronam, pentanatrijeva sol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

(¹⁵³Sm)samarij-leksidronam, pentanatrijeva sol: 1,3 GBq/ml na datum kalibracije.
(odgovarja 20 – 80 µg/ml samarija)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

skupni EDTMP (v obliki EDTMP.H₂O)
kalcij-EDTMP natrijeva sol (v obliki Ca)
skupni natrij (kot Na)
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje v enodmerni viali.

Vol.: _____ ml

_____ GBq/viala, _____ (12 h po srednjeevropskem času)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Za intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Radioaktivno zdravilo
Znak za radioaktivnost

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: DD/MM/LLLL (12 h po srednjeevropskem času)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku v originalni ovojni.

Uporabite v 6 urah po odmrznjenju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/97/057/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Batch: _____

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

STEKLENA VIALA

Ne vključuje modrega okenca

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Quadramet 1,3 GBq/ml raztopina za injiciranje
(¹⁵³Sm) samarij-leksidronam, pentanatrijeva sol
Za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: DD/MM/LLLL (12 h po srednjeevropskem času)

4. ŠTEVILKA SERIJE

Batch: _____

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Vol.: _____ ml

_____ GBq/viala, _____ (12 h po srednjeevropskem času)

6. DRUGI PODATKI

Znak za radioaktivnost
Radioaktivno zdravilo

Proizvajalec: CIS bio international

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Quadramet 1,3 GBq/ml raztopina za injiciranje (¹⁵³Sm) samarij-leksidronam, pentanatrijeva sol

Pred en prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Quadramet in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Quadramet
3. Kako uporabljati zdravilo Quadramet
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Quadramet
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Quadramet in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Quadramet vsebuje aktivno snov (¹⁵³Sm) samarij-leksidronam, pentanatrijeva sol.

To zdravilo je radiofarmacevtski izdelek za zdravljenje.

Quadramet se uporablja za zdravljenje bolečin v kosteh, ki jih povzroča vaša bolezen.

Quadramet ima veliko afiniteto do kostnega tkiva. Po injiciranju se zbira v kostnih lezijah. Ker Quadramet vsebuje majhne količine radioaktivnega elementa samarija (¹⁵³Sm), je sevanje lokalno na kostne lezije, kjer ima paliativni učinek – lajša kostne bolečine.

Uporaba zdravila Quadramet vključuje izpostavljenost določenim količinam radioaktivnosti. Vaš izbrani zdravnik in zdravnik specialist nuklearne medicine sta presodila, da klinične koristi tega postopka z radiofarmakom pri vas odtehtajo tveganje zaradi sevanja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Quadramet

Ne uporabljajte zdravila Quadramet:

- Če ste alergični na (¹⁵³Sm) samarij-leksidronam, pentanatrijeva sol ali podobne fosfonatne spojine ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči,
- Če ste v predhodnem 6-mesečnem obdobju prejeli kemoterapijo ali radioterapijo polovice telesa.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Quadramet se posvetujte s svojim zdravnikom nuklearne medicine.

- Če je zmogljivost vaših ledvic zmanjšana, bodo temu primerno prilagodili količino zdravila.
- Če imate težave z uriniranjem (obstrukcijo ali inkontinenco) - bo posebna pozornost namenjena zbiranju urina.
- Če ste se zdravili z drugimi bisfosfonati.
- Če imate resno prizadete vrednosti krvnih celic.

Pred dajanjem zdravila Quadramet morate:

- opraviti slikanje kosti, da bi ugotovili, ali vam bo zdravilo Quadramet koristilo.
- pred začetkom postopka popijte veliko vode, da boste v prvih urah po študiji čim pogosteje urinirali

Otroci in mladostniki

Če ste mlajši od 18 let, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, saj ta izdelek morda ni primeren za vas.

Druga zdravila in zdravilo Quadramet

Obvestite svojega zdravnika nuklearne medicine, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali bi lahko jemali katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, preden vzamete to zdravilo.

Če obstaja možnost, da ste noseči, če vam zamuja menstruacija ali če dojite, o tem obvestite zdravnika nuklearne medicine, preden prejmete zdravilo Quadramet. Če ste negotovi, je pomembno, da se posvetujete z zdravnikom nuklearne medicine, ki nadzira postopek.

Če ste noseči

Zdravilo Quadramet se ne sme dajati nosečnicam.

Če dojite

Če je potrebna uporaba zdravila Quadramet, je treba prekiniti dojenje.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bo imelo zdravilo Quadramet vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Quadramet vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Quadramet

Obstajajo strogi zakoni o uporabi, ravnanju in odstranjevanju radiofarmakov. Zdravilo Quadramet se bo uporabljalo le na posebej nadzorovanih območjih. S tem zdravilom bodo rokovali in vam ga dali le ljudje, ki so usposobljeni za njegovo varno uporabo. Te osebe bodo posebej poskrbele za varno uporabo tega zdravila in vas bodo o svojih ukrepih obveščale.

Zdravnik nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek, bo določil količino uporabljenega zdravila Quadramet v vašem primeru. To bo najmanjša količina, ki je potrebna za doseganje želenega učinka.

Količina, ki se običajno priporoča za odraslo osebo, je 37 MBq MBq na kg telesne teže (MBq: megabekerel je enota, ki se uporablja za izražanje radioaktivnosti)

Dajanje zdravila Quadramet in izvajanje postopka

Quadramet se injicira počasi v veno.

Quadramet ni namenjen za redno ali trajno uporabo. Dajanje pa se lahko ponovi 8 tednov po prejemu injekcije, glede na potek vaše bolezni in če se je vaša krvna slika po prejšnji terapiji izboljšala.

Trajanje zdravljenja

O običajni dolžini postopka vas obvesti zdravnik nuklearne medicine.

Po dajanju zdravila Quadramet:

- 48 ur po injiciranju se izogibajte tesnemu stiku z majhnimi otroki in nosečnicami.
- pogosto urinirajte, da odstranite izdelek iz telesa. Zdravnik nuklearne medicine vam bo povedal, kdaj ste lahko odpuščeni iz bolnišnice. V primeru urinske inkontinence ali obstrukcije urina boste dobili urinski kateter za približno 6 ur.

Zdravnik vam bo vsaj 8 tednov tedensko odvezal vzorce krvi, da bi preveril število trombocitov ter belih in rdečih krvnih celic, ki se lahko zaradi zdravljenja nekoliko zmanjša.

Zdravnik nuklearne medicine vas bo obvestil, ali morate po prejemu tega zdravila upoštevati posebne varnostne ukrepe. Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Quadramet, kot bi smeli

Preveliko odmerjanje je malo verjetno, ker boste prejeli samo en odmerek zdravila Quadramet, ki ga natančno nadzoruje zdravnik nuklearne medicine, ki nadzoruje postopek.

Vendar pa boste v primeru prevelikega odmerjanja prejeli ustrezno zdravljenje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Quadramet, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki nadzoruje postopek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pogostnost neželenih učinkov je:

Zelo pogosti : pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- Padec števila belih krvnič, rdečih krvničk in trombocitov

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- Bolečine v kosteh
- Slabost
- Vrtoglavica
- Prekomerna utrujenost

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- Motnja koagulacije
- Kostni mozeg ni sposoben tvoriti krvnih in imunskih celic
- Intrakranialna krvavitev
- Moždanska kap
- Kompresija hrptenjače
- Bruhanje
- Čezmerno znojenje
- Pomanjkanje apetita

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- Preobčutljivost
- Resne alergijske reakcije
- Driska

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Quadramet

Tega zdravila vam ne bo treba shranjevati.

Za shranjevanje tega zdravila v ustreznih prostorih je odgovoren specialist.

Radiofarmaki se shranjujejo v skladu z nacionalnimi predpisi za radioaktivne materiale.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Quadramet

- Zdravilna učinkovina je (¹⁵³Sm)samarij-leksidronam, pentanatrijeva sol.
Vsak ml raztopine vsebuje 1,3 GBq (¹⁵³Sm)samarij-leksidronam, pentanatrijeve soli, v referenčnem času (ustreza 20 – 80 µg/ml samarija na vialo)
- Pomožne snovi so EDTMP, kalcij-EDTMP natrijeva sol, natrij, voda za injekcije.

Izgled zdravila Quadramet in vsebina pakiranja

Zdravilo Quadramet je raztopina za injiciranje.

Vsaka viala vsebuje 1,5 ml (2 GBq ob referenčnem času) do 3,1 ml (4 GBq ob referenčnem času) raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila Quadramet je v celoti podan kot ločen dokument navodil za uporabo zdravila, in sicer z namenom, da zdravstvenemu osebju nudi dodatne znanstvene in praktične informacije o uporabi tega radiofarmaka.

Glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.