

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quadramet 1,3 GBq/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera samaru (^{153}Sm) leksydronam pentasodowy o aktywności promieniotwórczej 1,3 GBq w dniu odniesienia (co odpowiada 20-80 $\mu\text{g/ml}$ samaru na fiolkę).

Właściwa aktywność promieniotwórcza samaru wynosi około 16-65 MBq/ μg samaru.

Aktywność promieniotwórcza 1 fiołki wynosi 2-4 GBq w dniu odniesienia.

Sm-153 emituje cząstki beta o średniej energii oraz fotony gamma widoczne w badaniach obrazowych i posiada okres połowicznego rozpadu 46,3 godziny (1,93 dnia). Główne poziomy emisji promieniowania radioizotopu Sm-153 przedstawiono w tabeli 1.

TABELA 1: DANE DOTYCZĄCE GŁÓWNYCH WIDM PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO EMITOWANEGO PRZEZ RADIOAKTYWNY SAMAR-153

<u>Promieniowanie</u>	<u>Energia (keV)*</u>	<u>Zawartość</u>
Beta	640	30%
Beta	710	50%
Beta	810	20%
Gamma	103	29%

* Maksymalne wartości energii podano dla emisji promieniowania beta; średnia energia cząsteczki promieniowania beta wynosi 233 keV.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól 8,1 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do jasnobursztynowego, o pH 7,0-8,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Quadramet jest wskazany do zwalczania bólów kostnych u pacjentów z mnogimi bolesnymi osteoblastycznymi ogniskami przerzutowymi, które w badaniu scyntygraficznym kości gromadzą bifosfoniany znakowane technetem ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Obecność przerzutów osteoblastycznych wychwytyjących bifosfoniany znakowane technetem ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), należy potwierdzić przed rozpoczęciem terapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Quadramet powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w stosowaniu produktów radiofarmaceutycznych i po przeprowadzeniu pełnej oceny onkologicznej pacjenta przez wykwalifikowanego onkologa.

Dawkowanie

Zalecana dawka preparatu Quadramet wynosi 37 MBq na kg masy ciała.

Dzieci i młodzież

Quadramet nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18. roku życia ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Quadramet należy podawać powoli, przez wkłucie dożylné, w ciągu jednej minuty. Preparatu Quadramet nie należy rozcieńczać przed podaniem.

Pacjenci, u których następuje pozytywna reakcja po podaniu preparatu Quadramet, zaczynają odczuwać złagodzenie bólów w ciągu jednego tygodnia po zastosowaniu leczenia. Złagodzenie bólu może utrzymywać się od 4 tygodni do 4 miesięcy. Pacjentów, u których bóle zmniejszyły się, można zachęcić do ograniczenia przyjmowania opioidowych leków przeciwbólowych.

Powtórne podanie preparatu Quadramet należy uzależnić od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie i od objawów klinicznych. Należy przestrzegać zachowania minimalnego odstępu 8 tygodni pomiędzy kolejnym wstrzyknięciem, z uwzględnieniem powrotu do prawidłowej funkcji szpiku kostnego.

Dane dotyczące bezpieczeństwa wielokrotnych dawek są ograniczone i oparte na zastosowaniu preparatu jako leczenia ostatniej szansy.

Instrukcja dotycząca przygotowywania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (etylenodiamino-tetrametylenofosfonian (EDTMP) lub podobne związki fosfonianowe) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Chemioterapia lub zewnętrzna radioterapia obejmująca połowę ciała w poprzedzających 6 tygodniach.

Quadramet jest stosowany tylko jako środek paliatywny i nie powinien być jednocześnie stosowany z chemioterapią mielotoksyczną, gdyż może nasilać mielotoksyczność.

Preparatu nie należy stosować jednocześnie z innymi bifosfonianami, jeśli badania scyntygraficzne kości przy użyciu bifosfonianów znakowanych technetem (^{99m}Tc) wskazują na wzajemne oddziaływanie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przy braku danych klinicznych, aktywność wstrzykiwanego preparatu należy dostosować do czynności nerek.

Stosowanie preparatu Quadramet nie jest zalecane u pacjentów z potwierdzonym zmniejszeniem rezerwy szpikowej w wyniku wcześniejszej terapii lub stanem chorobowym, chyba że potencjalne korzyści leczenia przewyższają związane z nim ryzyko.

Z uwagi na możliwą supresję szpiku kostnego po podaniu preparatu, przez co najmniej 8 tygodni należy co tydzień kontrolować morfologię krwi, zaczynając 2 tygodnie po podaniu preparatu Quadramet, lub do chwili przywrócenia prawidłowej czynności szpiku kostnego.

Przed wstrzyknięciem, należy pacjenta odpowiednio nawodnić (lub podać dożylnie) minimum 500 ml płynów. Po wstrzyknięciu, w celu zminimalizowania narażenia pęcherza na promieniowanie, pacjent powinien być zachęcany do opróżniania pęcherza tak często, jak to jest możliwe.

Z uwagi na szybki klirens preparatu Quadramet, nie ma konieczności podejmowania środków ostrożności związanych z wydalaniem radioaktywnego moczu po 6 do 12 godzinach od podania.

Aby zminimalizować ryzyko radioaktywnego skażenia ubrań, pościeli i otoczenia pacjenta, szczególne środki ostrożności, takie jak np. cewnikowanie pęcherza, należy podjąć w ciągu 6 godzin po podaniu preparatu pacjentom nie trzymającym moczu. W przypadku pozostałych pacjentów zbiórkę moczu należy prowadzić przez co najmniej 6 godzin.

U pacjentów z niedrożnością dróg moczowych należy przeprowadzić cewnikowanie pęcherza.

Radiofarmaceutyki mogą być odbierane, stosowane i podawane tylko przez wykwalifikowane osoby i w określonych warunkach klinicznych. Ich odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i pozbywanie się są regulowane przepisami i odpowiednimi dyrektywami wydawanymi przez właściwe lokalne organy. Użytkownik powinien przygotowywać radiofarmaceutyki w sposób odpowiadający zarówno wymaganiom bezpieczeństwa radiologicznego jak i jakości farmaceutycznej. Należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie aseptyki zgodne z wymogami dobrej praktyki produkcyjnej (Good Manufacturing Practice, GMP) dla produktów farmaceutycznych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Z uwagi na potencjalne kumulacyjne oddziaływanie na szpik kostny, leku nie należy stosować jednocześnie z chemioterapią lub radioterapią zewnętrzną. Quadramet można podać po zakończeniu każdej z wymienionych wyżej metod leczenia, gdy nastąpi należyta regeneracja szpiku kostnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Quadramet jest przeciwwskazany w ciąży (patrz punkt 4.3). Należy u pacjentek jednoznacznie wykluczyć ciążę. W trakcie leczenia i całego okresu kontroli kobiety zdolne do prokreacji muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Karmienie piersią

Brak jest dostępnych danych klinicznych odnośnie wydzielania preparatu Quadramet do mleka matki. Jeżeli zatem podanie preparatu Quadramet zostanie uznane za konieczne, karmienie piersią należy zastąpić podawaniem pokarmu dla niemowląt, a ściągniętego z piersi pokarmu należy się pozbyć.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

U pacjentów otrzymujących Quadramet zaobserwowano spadek liczby białych krwinek, płytek krwi oraz niedokrwistość.

W badaniach klinicznych liczby białych krwinek i płytek krwi spadały do najniższej wartości wynoszącej około 40-50% wartości wyjściowych w ciągu 3 do 5 tygodni po podaniu dawki i na ogół wracały do wartości sprzed leczenia w ciągu 8 tygodni po zakończeniu leczenia.

U nielicznych pacjentów, u których wystąpiła toksyczność hemopoetyczna stopnia 3 lub 4, zwykle w ostatnim okresie stosowana była radioterapia zewnętrzna lub chemioterapia albo występowała szybko progresja choroby z prawdopodobnym zajęciem szpiku kostnego.

Raporty postmarketingowe dotyczące trombocytopenii obejmowały pojedyncze doniesienia o krwotokach śródczaszkowych oraz przypadki zakończone zgonem.

Niewielka liczba pacjentów informowała o przejściowym nasileniu bólów kostnych krótko po wstrzyknięciu (pozorne zaostrzenie bólu). Bóle występowały w ciągu 72 godzin od wstrzyknięcia, zazwyczaj były łagodne i same ustępowały. W przypadku tego typu reakcji zwykle skuteczne są leki przeciwbólowe.

Opisywano działania niepożądane związane ze stosowaniem leku, np. nudności, wymioty, biegunkę i nadmierną potliwość.

Po podaniu preparatu Quadramet opisywano reakcje alergiczne, w tym rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych.

W niewielkiej grupie pacjentów wystąpiły: ucisk rdzenia kręgowego/korzonków rdzeniowych, zespół wykrępienia wewnątrznaczyniowego i objawy naczyniowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Występowanie tych objawów można wiązać z postępem choroby u pacjentów. W przypadku obecności przerzutów do rdzenia kręgowego na wysokości odcinka szyjno-piersiowego nie można wykluczyć podwyższonego ryzyka wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego.

Dawka promieniowania wynikająca z napromieniowania leczniczego może zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworów i mutacji. We wszystkich przypadkach konieczne należy upewnić się, że ryzyko wynikające z napromienienia jest mniejsze niż to związane z samą chorobą.

4.9 Przedawkowanie

Preparat powinien podawać wyłącznie wykwalifikowany personel w określonych warunkach. Możliwość przedawkowania farmakologicznego jest wtedy znikoma.

Ryzyko przedawkowania wiąże się z niezamierzonym podaniem nadmiernej dawki radioaktywności. Dawkę promieniowania dla organizmu można ograniczyć przez zastosowanie forsownej diurezy i częste opróżnianie pęcherza moczowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: różne środki radiofarmaceutyczne stosowane w łagodzeniu bólu, kod ATC: V10BX02

Mechanizm działania

Quadramet wykazuje powinowactwo wobec tkanki kostnej i gromadzi się w miejscach, w których są nasilone procesy metaboliczne tkanki kostnej związane z hydroksyapatytem.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Badania na szczurach wykazały, że Quadramet jest szybko usuwany z krwi i odkłada się w miejscach wzrostu substancji międzykomórkowej kości, w szczególności w warstwie osteoidów, w których zachodzą procesy mineralizacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych z wykorzystaniem technik obrazowania planarnego, współczynnik gromadzenia preparatu Quadramet dla układu zmiana/ prawidłowa kość wynosił 5 a dla układu zmiana/ tkanki miękkie wynosi ok. 6. A zatem miejsca objęte przerzutami nowotworowymi gromadzą znacznie większe ilości preparatu Quadramet niż otaczająca je prawidłowa tkanka kostna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Całkowity wychwyty preparatu Quadramet przez kościec w badaniach z udziałem 453 pacjentów z różnymi typami nowotworów pierwotnych wyniósł $65,5 \pm 15,5\%$ podanej aktywności. Stwierdzono dodatnią korelację między wychwytem przez kościec a liczbą miejsc przerzutów. Dla kontrastu, wychwyty przez kościec był odwrotnie proporcjonalny do radioaktywności w osoczu krwi po 30 minutach.

Eliminacja

U pacjentów Quadramet był szybko usuwany z krwi. Trzydzieści minut po wstrzyknięciu preparatu u 22 pacjentów w osoczu krwi pozostawało tylko $9,6 \pm 2,8\%$ podanej aktywności. Po 4 i 24 godzinach radioaktywność w osoczu krwi spadała z $1,3 \pm 0,7\%$ do $0,05 \pm 0,03\%$.

Wydalanie z moczem miało miejsce głównie w ciągu pierwszych 4 godzin ($30,3 \pm 13,5\%$). Po 12 godzinach $35,3 \pm 13,6\%$ zastosowanej aktywności zostało wydalone do moczu. Mniejsze wydalenie z moczem obserwowano u pacjentów z rozległymi przerzutami na kości, bez względu na ilość podanego produktu radiofarmaceutycznego.

Biotransformacja

Analiza próbek moczu pozwoliła stwierdzić, że radioaktywność była obecna w postaci nienaruszonego kompleksu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkty radiolizy izotopu Sm-EDTMP nie wykazywały nefrotoksyczności u szczurów i psów przy stosowaniu dawki nie przekraczającej 2,5 mg/kg.

Wielokrotne podawanie psom dawki izotopu samaru (^{153}Sm)-EDTMP wydłużyło nieco czas odnowy szpiku i powrotu do normy obniżonych obwodowych parametrów hematologicznych w porównaniu do czasu powrotu do zdrowia po podaniu dawki pojedynczej.

Radioaktywny kompleks Sm-EDTMP nie był badany pod kątem mutagenności/rakotwórczości, ale biorąc pod uwagę dawkę promieniowania stosowaną w leczeniu, należy liczyć się z ryzykiem działania genotoksycznego/rakotwórczego.

Nieradioaktywny kompleks Sm-EDTMP nie wykazywał właściwości mutagennych w licznych badaniach *in vivo* i *in vitro*. Takie same wyniki zaobserwowano dla Sm-EDTMP wzbogacanego substancjami powodującymi rozpad podczas radiolizy.

W badaniach dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego EDTMP przy stosowaniu wysokich dawek u szczurów występowały mięsaki kości. Przy braku właściwości genotoksycznych, działania te można przypisać właściwościom chelatującym EDTMP, prowadzącym do zaburzeń metabolizmu kostnego.

Nie przeprowadzono żadnych badań w celu oceny wpływu preparatu Quadramet na zdolności rozrodcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Całkowity EDTMP (jako EDTMP·H₂O)
Wapnia EDTMP sól sodowa (jako Ca)
Całkowity sól (jako Na)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

Termin ważności upływa następnego dnia po dacie kalibracji podanej na etykiecie.

Należy użyć w ciągu 6 godzin od rozmrożenia. Po rozmrożeniu nie zamrażać ponownie.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Quadramet jest dostarczony w postaci zamrożonej w suchym lodzie.
Przechowywać w zamrażarce w temperaturze -10°C do -20°C w oryginalnym opakowaniu.

Preparat należy przechowywać w warunkach zgodnych z ustawowymi wymaganiami przechowywania materiałów radioaktywnych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna fiolka o pojemności 15 ml z bezbarwnego szkła typu 1 wg Farmakopei Europejskiej zamknięta korkiem z chlorobutylu / kauczuku naturalnego powlekanego i aluminiowym zabezpieczeniem uszczelniającym.

Każda fiolka zawiera 1,5 ml (2 GBq podczas kalibracji) do 3,1 ml (4 GBq podczas kalibracji) roztworu do wstrzykiwań.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Stosowanie produktów radiofarmaceutycznych niesie ze sobą ryzyko dla innych osób wynikające z promieniowania zewnętrznego lub skażenia wskutek rozlania moczu, wymiotów, itp. Z tego względu należy przedsięwziąć środki ostrożności w zakresie ochrony radiologicznej zgodnie z krajowymi przepisami.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

(Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania produktu – patrz punkt 12)

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/057/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 lutego 1998 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2007 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11. DOZYMETRIA

Oszacowanie dawek promieniowania pochłoniętego przez dorosłego pacjenta po dożylnym wstrzyknięciu preparatu Quadramet przedstawiono w tabeli 2. Szacunkowe dane dozymetryczne opierają się na klinicznych badaniach biodystrybucji przy użyciu metod opracowanych do obliczania dawek promieniowania przez Komisję ds. Terapeutycznych Dawek Promieniowania Wewnętrzznego (Medical Internal Radiation Dose, MIRD) Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (Society of Nuclear Medicine).

Z uwagi na fakt, że Quadramet jest wydzielany z moczem, obliczenia dawki napromieniowania opierały się na wynoszących 4,8 godzin przerwach w oddawaniu moczu. Szacunki dawek promieniowania dla kości i szpiku kostnego zakładają, że radiofarmaceutyk odkłada się na powierzchniach kości zgodnie z autoradiogramami próbek kości pobranymi od pacjentów, którzy otrzymali Quadramet.

Na dawki promieniowania w poszczególnych narządach, które nie są celem terapii, znaczny wpływ mogą mieć zmiany patofizjologiczne wywołane przez proces chorobowy. Powyższe uwagi należy uwzględnić przy korzystaniu z podanych niżej informacji:

TABELA 2 : DAWKI POCHŁANIANEGO PROMIENIOWANIA

Organ	Dawka pochłonięta w przeliczeniu na podaną radioaktywność (mGy/MBq)
Nadnercza	0,009
Mózg	0,011
Klatka piersiowa	0,003
Pęcherzyk żółciowy	0,004
Ściana okrężnicy wstępującej	0,005
Ściana okrężnicy zstępującej	0,010
Jelito cienkie	0,006
Ściana mięśnia sercowego	0,005
Nerki	0,018
Wątroba	0,005
Płuca	0,008
Mięśnie	0,007
Jajniki	0,008
Trzustka	0,005
Czerwony szpik kostny	1,54
Powierzchnie kości	6,76
Skóra	0,004
Śledziona	0,004
Żołądek	0,004
Jądra	0,005
Grasica	0,004
Tarczycyca	0,007
Ściana pęcherza moczowego	0,973
Macica	0,011
Dawka skuteczna (mSv/MBq)	0,307

Dla tego preparatu dawka skuteczna po jednorazowym wstrzyknięciu aktywności 2590 MBq wynosi 796 mSv.

Dla podanej aktywności 2 590 MBq typowa dawka promieniowania dla docelowego organu, przerzutów w kośćcu, wynosi 86,5 Gy, a typowe dawki promieniowania dla organów krytycznych kształtują się następująco: niezmienione chorobowo powierzchnie kości 17,5 Gy, czerwony szpik kostny 4,0 Gy, ściana pęcherza moczowego 2,5 Gy, nerki 0,047 Gy i jajniki 0,021 Gy.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Przed podaniem pozostawić produkt do rozmrożenia w temperaturze pokojowej.

Roztwór do wstrzykiwań należy przed użyciem ocenić wzrokowo. Roztwór powinien być przezroczysty bez żadnych zanieczyszczeń. Podczas kontroli przezroczystości roztworu należy zachować ostrożność i chronić oczy.

Aktywność należy zmierzyć kalibratorem dawek bezpośrednio przed podaniem. Przed podaniem preparatu Quadramet konieczna jest weryfikacja podawanej dawki i identyfikacja pacjenta.

Z uwagi na bezpieczeństwo radiologiczne, pacjenta należy leczyć w ośrodku posiadającym stosowną umowę w zakresie użycia terapeutycznego niezamkniętych źródeł promieniotwórczych. Pacjent zostanie zwolniony do domu, gdy wskaźniki ekspozycji będą zgodne z wartościami granicznymi określonymi w obowiązujących przepisach.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE METALOWE/OŁOWIANE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Quadramet 1,3 GBq/ml roztwór do wstrzykiwań
Samaru (¹⁵³Sm) leksydronam pentasodowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Samaru (¹⁵³Sm) leksydronam pentasodowy: 1,3 GBq/ml w dniu kalibracji
(co odpowiada 20-80 µg/ml samaru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Wolne EDTMP (w postaci EDTMP·H₂O)
Sól sodowa EDTMP wapnia (w postaci Ca)
Wolny sól (w postaci Na)
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań zawierający pojedynczą dawkę leku we fiolce.

_____ ml

_____ GBq/fiolka, _____ (12 h CET)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podania dożylnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: DD/MM/RRRR (12 h CET)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -10°C do -20°C w oryginalnym opakowaniu

Należy użyć w ciągu 6 godzin od rozmrożenia

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

CIS bio international,
Boîte Postale 32,
91192 GIF-SUR-YVETTE Cedex,
FRANCJA

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/057/001

13. NUMER SERII

Nr serii: _____

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SZKLANA FIOŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Quadramet 1,3 GBq/ml roztwór do wstrzykiwań
Samaru (^{153}Sm) leksydronam pentasodowy
Do podania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: DD/MMM/RRRR (12 h CET)

4. NUMER SERII

Nr serii: _____

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

_____ ml

_____ GBq/fiołka, _____ (12 h CET)

6. INNE



Wytwórca: CIS bio international.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Quadramet 1,3 GBq/ml roztwór do wstrzykiwań Samaru (¹⁵³Sm) leksydronam pentasodowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Quadramet i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Quadramet
3. Jak stosować Quadramet
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Quadramet
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Quadramet i w jakim celu się go stosuje

Quadramet to lek przeznaczony wyłącznie do celów terapeutycznych.

Ten radiofarmaceutyk jest stosowany w zwalczaniu bólów kostnych wywołanych chorobą.

Quadramet wykazuje silne powinowactwo do tkanki kostnej. Po wstrzyknięciu koncentruje się w zmianach chorobowych kości. Ponieważ Quadramet zawiera niewielkie ilości pierwiastka radioaktywnego, samaru-153, promieniowanie skierowane jest lokalnie do zmian chorobowych kości, co powoduje uśmierzenie bólów kostnych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Quadramet

Kiedy nie stosować leku Quadramet

- jeśli pacjent ma uczulenie na etylenodiamino-tetrametylenofosfonian (EDTMP) lub podobne związki fosfonianowe, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6),
- jeśli pacjentka jest w ciąży,
- jeśli w czasie poprzedzających 6 tygodni pacjent poddawany był chemioterapii lub radioterapii zewnętrznej obejmującej połowę ciała.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Quadramet należy zwrócić się do lekarza.

Lekarz będzie pobierał próbki krwi co tydzień przez co najmniej 8 tygodni, aby skontrolować liczbę płytek krwi oraz białych i czerwonych krwinek, których poziomy mogą nieco spaść na skutek zastosowanej terapii.

W ciągu 6 godzin po podaniu leku Quadramet lekarz będzie zachęcał pacjenta do możliwie częstego picia i opróżniania pęcherza. Lekarz zdecyduje, w którym momencie pacjent będzie mógł opuścić oddział medycyny nuklearnej.

W przypadkach nietrzymania moczu lub utrudnionego odpływu moczu pacjentowi zostanie założony cewnik na około 6 godzin. W przypadku pozostałych pacjentów mocz należy zbierać przez co najmniej 6 godzin.

W przypadku upośledzenia czynności nerek zastosowana będzie odpowiednia dawka leku.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Quadramet u dzieci poniżej 18 roku życia.

Inne leki i Quadramet

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Leku Quadramet nie należy podawać kobietom w ciąży.

Pacjentki, u których konieczne jest zastosowanie leku Quadramet w czasie laktacji, muszą przerwać karmienia piersią.

3. Jak stosować Quadramet

Przed podaniem leku Quadramet lekarz przeprowadzi badania specjalistyczne w celu oceny spodziewanych korzyści wynikających z zastosowania leku Quadramet.

Dawkowanie

Należy wstrzyknąć pojedynczą dawkę 37 megabekereli (bekerel to jednostka miary aktywności promieniotwórczej) leku Quadramet na kilogram masy ciała.

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w przypadku jeśli działanie leku Quadramet jest za mocne lub za słabe.

Sposób i droga podawania

Quadramet należy podawać przez powolne wstrzyknięcie dożylnie.

Częstość z jaką podaje się lek

Lek nie jest przeznaczony do regularnych lub ciągłych wstrzyknięć. W zależności od przebiegu choroby podanie leku można jednak powtórzyć po upływie 8 tygodni od wstrzyknięcia.

Czas trwania leczenia

Pacjent będzie mógł opuścić oddział medycyny nuklearnej po przeprowadzeniu kontroli dozymetrycznej (na ogół w ciągu 6 godzin po wstrzyknięciu leku Quadramet).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Quadramet

Quadramet jest dostarczany w fiolkach zawierających jedną dawkę leku, dlatego przypadkowe przedawkowanie jest mało prawdopodobne.

Dawkę promieniowania dla organizmu można ograniczyć przez zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i częste oddawanie moczu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane wywołane podaniem leku Quadramet wiążą się ze spadkiem liczby czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi. Opisywano przypadki krwawień, niekiedy o dużym nasileniu.

Z tego powodu liczba krwinek pacjenta będzie ściśle kontrolowana przez kilka tygodni po wstrzyknięciu leku Quadramet.

W wyjątkowych przypadkach pacjent może odczuwać niewielkie nasilenie bólu kości w kilka dni po wstrzyknięciu leku Quadramet. Nie jest to stan alarmowy; w przypadku bólu dawka leku przeciwbólowego zostanie nieznacznie zwiększona. Ból jest umiarkowany, krótkotrwały i mija po kilku godzinach.

Opisywano działania niepożądane związane ze stosowaniem leku, np. nudności, wymioty, biegunkę i nadmierną potliwość.

Po podaniu preparatu Quadramet opisywano reakcje alergiczne, w tym rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych.

W rzadkich przypadkach obserwowano następujące działania niepożądane: nerwobóle, zaburzenia krzepnięcia krwi i objawy naczyniowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Uważa się, że objawy te były związane z postępem choroby.

W razie wystąpienia bólu pleców lub zaburzeń czucia należy o tym jak najszybciej poinformować lekarza.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać Quadramet

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności leku Quadramet upływa jeden dzień po podanej na etykiecie dacie odniesienia.

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -10°C do -20°C w oryginalnym opakowaniu.

Quadramet należy zużyć w ciągu 6 godzin od rozmrożenia. Nie zamrażać ponownie.

Etykieta leku określa odpowiednie warunki przechowywania i termin ważności dla danej serii leku. Personel szpitala dopilnuje, aby lek był przechowywany właściwie i nie został podany pacjentowi po upływie podanego terminu ważności.

Procedury przechowywania powinny być zgodne z krajowymi przepisami regulującymi sposób postępowania z materiałami radioaktywnymi.

6 Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Quadramet

Substancją czynną leku jest samaru (^{153}Sm) leksydonam pentasodowy.

1 ml zawiera samaru (^{153}Sm) leksydonam pentasodowy o aktywności promieniotwórczej 1,3 GBq w dniu odniesienia (co odpowiada 20-80 $\mu\text{g/ml}$ samaru na fiolkę).

Inne składniki leku to wolne EDTMP (w postaci EDTMP·H₂O), sól sodowa EDTMP wapnia (w postaci Ca), wolny sól (w postaci Na) oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda Quadramet i co zawiera opakowanie

Quadramet jest roztworem do wstrzykiwań.

Ten produkt leczniczy ma postać klarownego roztworu od bezbarwnego do jasnobursztynowego, dostarczanego we fiolce 15 ml ze szkła bezbarwnego, ciągnionego typu I zgodnego z Farmakopeą Europejską, zamkniętej korkiem z gumy naturalnej/chlorobutylowej powlekaną teflonem, ze zrywalnym aluminiowym kapslem.

Każda fiolka zawiera 1,5 ml (2 GBq w dniu odniesienia) roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Pełna treść ChPL dotyczącej produktu leczniczego Quadramet dołączona jest do opakowania w postaci osobnego dokumentu w celu dostarczenia fachowym pracownikom ochrony zdrowia dodatkowych informacji naukowych i praktycznych dotyczących podawania i stosowania tego radiofarmaceutyku.

Szczegółowe informacje — patrz ChPL (ChPL powinna być dołączona do opakowania).