

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quadramet 1,3 GBq/ml soluzione iniettabile.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di soluzione contiene 1,3 GBq di Samario ( $^{153}\text{Sm}$ ) lexidronam pentasodico alla data di riferimento (pari a 20 - 80  $\mu\text{g/ml}$  di samario per flacone)

L'attività specifica del Samario è di circa 16 - 65 MBq/ $\mu\text{g}$  di Samario

Alla data di riferimento, ciascun flacone contiene da 2 a 4 GBq di Samario.

Il Samario-153 emette sia delle particelle beta di energia media che un fotone gamma capace di dare un'immagine ed ha un'emivita fisica di 46,3 ore (1,93 giorni). Le emissioni della radiazione principale del samario-153 sono indicate nella Tabella 1.

**TABELLA 1: DATI SULL'EMISSIONE DELLA RADIAZIONE PRINCIPALE DEL SAMARIO-153**

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

\* Per le emissioni beta sono indicate le energie massime, l'energia media della particelle beta è di 233 keV.

Eccipiente con effetti noti: sodio 8,1 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezioni.

Soluzione limpida, da incolore a color ambra chiara, con un pH compreso fra 7,0 e 8,5.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Quadramet è indicato per l'attenuazione del dolore osseo nei pazienti con metastasi scheletriche osteoblastiche multiple dolorose che captano, alla scintigrafia ossea, i bifosfonati marcati con tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

La presenza di metastasi osteoblastiche che captano, alla scintigrafia ossea, i bifosfonati marcati con tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) dovrà essere confermata prima dell'inizio della terapia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Quadramet deve essere somministrato soltanto da parte di medici esperti nell'uso di radiofarmaci e dopo una completa valutazione oncologica del paziente da parte di un medico qualificato.

#### Posologia

La dose consigliata di Quadramet è di 37 MBq per kg di peso corporeo

#### Popolazione pediatrica

L'uso di Quadramet non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

#### Modo di somministrazione

Quadramet deve essere somministrato mediante un'iniezione endovenosa lenta, in un catetere endovenoso, della durata di un minuto. Quadramet non deve essere diluito prima dell'uso.

I pazienti che rispondono favorevolmente a Quadramet avvertono generalmente un'attenuazione del dolore entro una settimana dall'inizio del trattamento. Il sollievo del dolore può durare da quattro settimane fino a quattro mesi. I pazienti che hanno una diminuzione del dolore possono essere incoraggiati a diminuire il loro consumo di analgesici oppiacei.

Una somministrazione ripetuta di Quadramet dovrà essere basata sulla risposta individuale del paziente al precedente trattamento e sui sintomi clinici. Dovrà essere rispettato un intervallo minimo di 8 settimane, a condizione che vi sia il recupero di un'adeguata funzione del midollo osseo.

I dati sulla sicurezza di dosaggi ripetuti del prodotto sono limitati e si basano sull'uso compassionevole del prodotto.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 12.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo (etilene diamino tetra metilene fosfonato (EDTMP) o fosfonati simili) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia o a radioterapia esterna di un emicorpo nelle precedenti 6 settimane.

Quadramet è usato solo come agente palliativo e non deve essere usato contemporaneamente ad una chemioterapia mielotossica in quanto può fare aumentare la mielotossicità.

Il prodotto non deve essere utilizzato contemporaneamente ad altri bifosfonati se alla scintigrafia ossea appare un'interferenza con il bifosfonato marcato con tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In assenza di dati clinici, la dose iniettata deve essere adattata alla funzione renale.

L'uso di Quadramet non è consigliato in pazienti che presentano una funzione del midollo osseo compromessa da precedenti terapie o dalla malattia, a meno che i benefici potenziali della terapia non siano superiori ai rischi.

A causa della possibile soppressione del midollo osseo in seguito alla somministrazione del farmaco, l'emocromo dovrà essere controllato settimanalmente per un periodo di almeno 8 settimane, iniziando 2 settimane dopo la somministrazione di Quadramet, o fino al recupero di una sufficiente funzione del midollo osseo.

Il paziente dovrà essere invitato ad ingerire (o ricevere per via endovenosa) un minimo di 500 ml di liquidi prima dell'iniezione e dovrà essere invitato a urinare il più spesso possibile dopo l'iniezione allo scopo di minimizzare l'esposizione della vescica alle radiazioni.

Dato che la clearance di Quadramet è rapida, le precauzioni relative alla radioattività eliminata per via urinaria non dovranno essere prese al di là delle 6-12 ore successive alla somministrazione.

Nei pazienti incontinenti dovranno essere prese delle precauzioni particolari, quali la cateterizzazione delle vescica, durante le sei ore successive alla somministrazione allo scopo di minimizzare il rischio di contaminazione radioattiva degli indumenti, della biancheria da letto e dell'ambiente. Per gli altri pazienti, l'urina dovrà essere raccolta per almeno sei (6) ore.

Nei pazienti con ostruzione urinaria si dovrà procedere alla cateterizzazione vescicale.

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da persone autorizzate e in ambienti specialmente designati allo scopo. Il suo ricevimento, lo stoccaggio, l'uso, il trasferimento e l'eliminazione sono soggetti alla regolamentazione e ad appropriate autorizzazioni rilasciate dai competenti organismi locali ufficiali.

I radiofarmaci dovranno essere preparati dall'utilizzatore in modo da soddisfare sia i criteri di sicurezza per la radioattività che i requisiti di qualità farmaceutica. Dovranno essere prese le necessarie precauzioni di asepsi, secondo le Buone Pratiche di Fabbricazione per i farmaci.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

A causa della possibilità di effetti additivi sul midollo osseo, il trattamento non dovrebbe essere somministrato contemporaneamente alla chemioterapia o ad una radioterapia esterna. Quadramet può essere somministrato successivamente a questi trattamenti, dopo un periodo sufficiente per permettere un adeguato recupero della funzione del midollo osseo.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Quadramet è controindicato (vedere paragrafo 4.3) in gravidanza. Dovrà essere accuratamente evitata l'eventualità di una possibile gravidanza. Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento e durante tutto il periodo del follow-up.

##### **Allattamento**

Non vi sono dati clinici disponibili sull'escrezione di Quadramet nel latte materno. Quindi se la somministrazione di Quadramet è considerata necessaria, il latte materno dovrà essere sostituito con latte artificiale, ed il latte materno dovrà essere eliminato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Nei pazienti in trattamento con Quadramet è stata osservata una diminuzione del numero di globuli bianchi e delle piastrine, e anemia.

Negli studi clinici il numero dei globuli bianchi e delle piastrine diminuiva fino ad un massimo di circa il 40 -50 % dei valori basali 3 - 5 settimane dopo una dose, e generalmente ritornava ai valori precedenti il trattamento entro le 8 settimane successive al trattamento.

I rari pazienti che hanno avuto una tossicità ematopoietica di grado 3 o 4, avevano generalmente nell'anamnesi una recente radioterapia esterna o una chemioterapia o avevano una malattia rapidamente progressiva con probabile interessamento del midollo osseo.

Nei rapporti post-marketing in relazione alla trombocitopenia, sono stati riferiti casi isolati di emorragia intracranica e casi di esito fatale.

Un piccolo numero di pazienti ha riferito un aumento transitorio del dolore osseo poco tempo dopo l'iniezione (reazione di esacerbazione). Questo aumento del dolore è generalmente moderato e limitato nel tempo e si manifesta entro le 72 ore dall'iniezione. Queste reazioni rispondono generalmente alla somministrazione di analgesici.

Sono state riportate reazioni avverse al farmaco, come nausea, vomito, diarrea e sudorazione.

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità compresi rari casi di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione di Quadramet.

In alcuni pazienti si sono verificate compressioni del midollo spinale o delle radici, una coagulazione intravasale disseminata e incidenti cerebrovascolari. Tali eventi possono essere in relazione con l'evoluzione della malattia dei pazienti. Quando sono presenti metastasi della colonna vertebrale a livello cervico-dorsale, non può essere escluso un aumento del rischio di compressione del midollo spinale.

La dose di radiazioni proveniente da un'esposizione a fini terapeutici può dare luogo ad un aumento dell'incidenza di tumori e mutazioni. E' necessario assicurarsi che in tutti i casi i rischi della radiazione siano inferiori a quelli della malattia stessa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Il prodotto deve essere somministrato solo da personale qualificato e in ambienti autorizzati. La possibilità di un sovradosaggio farmacologico è di conseguenza remota.

I rischi attesi sono associati ad un'accidentale somministrazione di un eccesso di radioattività. La dose di radiazioni al corpo può essere diminuita favorendo la diuresi e il frequente svuotamento della vescica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaco terapeutico con vari effetti antalgici.  
Codice ATC: V10BX02

#### Meccanismo d'azione

Quadramet ha un'affinità per il tessuto scheletrico e si concentra nelle aree ad alto turnover in stretta connessione con l'idrossiapatite.

#### Effetti farmacodinamici

Studi sul ratto hanno dimostrato che Quadramet è rapidamente eliminato dal sangue e che si localizza nelle aree in crescita della matrice ossea ed in particolare negli strati di sostanza osteoide in via di mineralizzazione.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici che utilizzano delle tecniche di immagine radiologica piana, si è visto che Quadramet si accumula con un rapporto lesione/osso normale di circa 5 e lesione/tessuto molle di circa 6. Ne deriva quindi che le aree di interessamento metastatico possono accumulare delle quantità significativamente più grandi di Quadramet rispetto alle aree circostanti di osso normale.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

In studi su 453 pazienti affetti da diversi tumori maligni primitivi, la captazione scheletrica totale di QUADRAMET era del  $65,5 \pm 15,5$  % della dose somministrata. E' stata ritrovata una correlazione positiva tra la captazione scheletrica ed il numero di siti metastatici. In contrasto, la captazione scheletrica era inversamente proporzionale alla radioattività plasmatica a 30 minuti.

#### Eliminazione

Nei pazienti Quadramet viene rapidamente eliminato dal sangue. Trenta minuti dopo l'iniezione in 22 pazienti, rimaneva nel plasma solo il  $9,6 \pm 2,8$  % della dose somministrata. Alla 4a e alla 24a ora la radioattività plasmatica era diminuita da  $1,3 \pm 0,7$  % a  $0,05 \pm 0,03$  %.

L'escrezione urinaria avveniva essenzialmente durante le prime 4 ore ( $30,3 \pm 13,5$  %). A 12 ore il  $35,3 \pm 13,6$  % della dose somministrata era stata escreta nelle urine. Nei pazienti con metastasi ossee diffuse vi era una minore escrezione urinaria, indipendentemente dalla quantità di radiofarmaco somministrato.

#### Biotrasformazione

All'analisi di campioni di urine la radioattività risultava presente come complesso invariato.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I prodotti della radiolisi del Sm-EDTMP hanno dimostrato una tossicità renale nei ratti e nei cani con una dose massimale senza effetti di 2,5 mg/kg.

La somministrazione di dosi ripetute di samario (<sup>153</sup>Sm)-EDTMP ai cani indica un leggero ritardo di recupero della depressione del midollo osseo e del ritorno alla norma dei parametri ematologici periferici rispetto a quanto succede in seguito alla somministrazione di una singola dose.

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità e sulla mutagenicità del Sm-EDTMP radioattivo, ma vista la dose di radiazioni risultante dall'esposizione terapeutica, si deve ritenere che presenti un rischio genotossico e cancerogeno.

Il Sm-EDTMP non radioattivo non ha dimostrato alcun potenziale mutagenico in una serie di esami *in vivo* ed *in vitro*. Si sono osservati gli stessi risultati con il Sm-EDTMP arricchito con prodotti di degradazione della radiolisi.

In studi sul potenziale carcinogeno dell'EDTMP, si sono sviluppati, con alte dosi nei ratti, degli osteosarcomi. In assenza di proprietà genotossiche, questi effetti possono essere imputati alle proprietà chelanti dell'EDTMP che provoca delle alterazioni del metabolismo osseo.

Non sono stati condotti studi per determinare l'effetto di Quadramet sulla fertilità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

EDTMP totale (come EDTMP.H<sub>2</sub>O)  
Calcio-EDTMP sale sodico (come Ca)  
Sodio totale (come Na)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

Un giorno dal tempo di attività di riferimento indicato sull'etichetta.

Da usare entro 6 ore dallo scongelamento. Dopo lo scongelamento, non ricongelare.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Quadramet è consegnato congelato in ghiaccio secco.  
Conservare in freezer a temperatura compresa fra -10°C e -20°C nella confezione originale.

I procedimenti di conservazione devono essere in accordo alle norme locali per le sostanze radioattive.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro trasparente da 15 ml del tipo I della Farmacopea Europea, chiusa con un tappo di clorobutile/gomma ricoperto da uno strato di Teflon e da un sigillo flip-off di alluminio.

Ogni flacone contiene da 1,5 ml (2 GBq alla calibrazione) a 3,1 ml (4 GBq alla calibrazione) di soluzione iniettabile.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La somministrazione di radiofarmaci crea dei rischi per le altre persone a causa delle radiazioni esterne o della contaminazione attraverso le urine, il vomito etc. Dovranno quindi essere adottate le necessarie misure di protezione dalle radiazioni secondo la regolamentazione nazionale.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

(Vedere paragrafo 12 per istruzioni dettagliate sulla preparazione del prodotto)

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/057/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 05 Febbraio 1998  
Data dell'ultimo rinnovo: 12 Dicembre 2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **11. DOSIMETRIA**

Le dosi stimate di radiazioni assorbite in media da un paziente adulto in seguito ad un'iniezione endovenosa di Quadramet sono indicate nella Tabella 2. Le stime della quantità di radiazioni erano basate su studi clinici di biodistribuzione che utilizzavano metodi per il calcolo della dose di radiazioni messi a punto dal Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee della Società di Medicina Nucleare.

Dato che Quadramet è escreto nelle urine, l'esposizione alla radiazione era basata su un intervallo di svuotamento vescicale di 4,8 ore. Le stime della dose di radiazioni per il midollo e per l'osso assumevano come base che la radioattività è depositata alla superficie dell'osso, in accordo con gli autoradiogrammi di campioni ossei presi da pazienti ai quali era stato somministrato Quadramet.

La dose di radioattività assorbita da organi specifici, che possono non essere l'organo bersaglio della terapia, può essere influenzata in misura significativa dalle alterazioni fisiopatologiche provocate dal processo della malattia. Questo dovrebbe essere tenuto presente nell'utilizzazione dei seguenti dati:

**TABELLA 2: DOSI DI RADIAZIONI ASSORBITE**

<b>Organo</b>	<b>Dose assorbita per attività iniettata (mGy/MBq)</b>
Ghiandola surrenale	0,009
Cervello	0,011
Torace	0,003
Cistifellea	0,004
Parete del colon ascendente	0,005
Parete del colon discendente	0,010
Intestino tenue	0,006
Parete miocardica	0,005
Reni	0,018
Fegato	0,005
Polmoni	0,008
Muscolo	0,007
Ovaie	0,008
Pancreas	0,005
Midollo rosso	1,54
Superfici dell'osso	6,76
Cute	0,004
Milza	0,004
Stomaco	0,004
Testicoli	0,005
Timo	0,004
Tiroide	0,007
Parete della vescica	0,973
Utero	0,011
<b>Dose efficace (mSv/MBq)</b>	<b>0,307</b>

Per questo prodotto la dose efficace risultante da un'attività iniettata di 2590 MBq è di 796 mSv.

Per un'attività iniettata di 2590 MBq, la dose tipica di radiazione all'organo bersaglio, le metastasi ossee è di 86,5 Gy e la dose tipica di radiazione agli organi critici è : superficie dell'osso normale 17,5 Gy, midollo rosso 4,0 Gy, parete della vescica 2,5 Gy, reni 0,047 Gy e ovaie 0,021 Gy.

## 12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Lasciare scongelare il prodotto a temperatura ambiente prima della somministrazione.

La soluzione iniettabile deve essere osservata prima dell'uso. Deve essere limpida e senza particelle in sospensione. L'operatore dovrà fare attenzione a proteggere gli occhi durante il controllo della limpidezza della soluzione.

L'attività dovrà essere misurata con un calibratore di dosi immediatamente prima della somministrazione. Prima della somministrazione di Quadramet è necessario controllare la dose che deve essere somministrata e l'identificazione del paziente.

Per motivi di sicurezza contro le radiazioni, il paziente dovrà essere trattato in locali con le necessarie attrezzature per l'uso terapeutico di sorgenti radioattive non ermetiche. Potrà uscirne quando i tassi di esposizione soddisfano i limiti stabiliti dalla regolamentazione in vigore.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RIALSCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*Sistema di farmacovigilanza*

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1. dell' autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco