

Fachinformation

Q U A D R A M E T

Samarium [¹⁵³Sm]-EDTMP Injektionslösung

Zusammensetzung

Quadramet enthält einen Komplex aus radioaktivem Samarium und einem Tetraphosphonat-Chelatbildner, Ethylendiamin-tetramethylenphosphonat (EDTMP). Quadramet wird als Einzeldosis in Klarsichtglasfläschchen vom Typ I mit 15 ml geliefert.

Das Volumen der gelieferten Aktivität variiert je nach der gewünschten Dosierung zwischen 1,5 ml (2 GBq) - 3,0 ml (4 GBq).

Samarium [¹⁵³ Sm]-EDTMP-Natriumsalz:	
EDTMP insgesamt (als EDTMP · H ₂ O):	33 mg/ml
Kalzium-EDTMP-Natriumsalz (als Ca):	2,9 mg/ml
Natrium insgesamt (als Na):	8,1 mg/ml
Wasser für Injektionszwecke ad:	1 ml

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Sterile, klare, farblose bis hellgelbe, konservierungsmittelfreie isotonische Lösung mit einem pH zwischen 7,0 und 8,5, die zur intravenösen Verabreichung geeignet ist.

1,3 GBq/ml (am Kalibrierungstag) entspricht 20 bis 46 µg/ml Samarium.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Zur palliativen Therapie von Knochenschmerzen bei Patienten mit schmerzhaften Skelettmetastasen, welche [^{99m}Tc]-markierte Biphosphonate aufnehmen (vgl. Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“).

Dosierung/Anwendung

Die empfohlene Dosis von Quadramet beträgt 370 MBq pro 10 kg Körpergewicht und wird langsam intravenös über einen intravenösen Zugang in einem Zeitraum von einer Minute injiziert. Quadramet darf vor Gebrauch nicht verdünnt werden.

Bei der Verabreichung ist sorgfältig auf eine strikt intravenöse Verabreichung zu achten, da extravasales $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ aufgrund der β -Strahlung lokale Gewebnekrosen verursachen kann.

Der Patient sollte aufgefordert werden, vor der Injektion mindestens 500 ml Flüssigkeit zu trinken (oder diese intravenös erhalten) und so oft wie möglich nach der Injektion die Blase zu entleeren, um die Strahlenexposition der Blase möglichst gering zu halten.

Bei Patienten, die auf Quadramet ansprechen, tritt im Allgemeinen innerhalb einer Woche nach der Behandlung eine Schmerzlinderung ein. Die Schmerzlinderung kann 4 Monate oder länger anhalten. Patienten, bei denen die Schmerzen nachlassen, kann geraten werden, die Dosierung von Opioidanalgetika zu reduzieren.

Die Verabreichung von Quadramet kann je nach der Reaktion des einzelnen Patienten auf die vorherige Behandlung und je nach den klinischen Symptomen wiederholt werden. Dabei sollte ein Mindestintervall von 8 Wochen eingehalten werden, um eine ausreichende Erholung der Knochenmarkfunktion zu erreichen.

Über eine Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen liegen bisher keine Daten vor.

Strahlenbelastung

Die von einem durchschnittlichen erwachsenen Patienten bei intravenöser Injektion von Quadramet resorbierten ungefähren Strahlendosen sind in Tabelle 3 angegeben. Die dosimetrischen Schätzwerte basieren auf klinischen Studien zur biologischen Verteilung mit Methoden, die vom *Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee der Society of Nuclear Medicine* zur Berechnung von Strahlendosen entwickelt wurden.

Da Quadramet im Urin ausgeschieden wird, wurde der Strahlenexposition ein Blasenentleerungsintervall von 4,8 Stunden zugrundegelegt. Bei den Schätzwerten für die Strahlendosen in Knochen und Knochenmark wird davon ausgegangen, dass die Radioaktivität auf den Knochenoberflächen abgelagert wird, wie dies aus Autoradiogrammen von Knochenproben erkennbar war, die von Patienten, die Quadramet erhalten hatten, stammten.

TABELLE 3: RESORBIERTE STRAHLENDOSEN

Zielorgan	resorbierte Dosis pro injizierter Aktivität
	mGy/MBq
Nebennieren	0,009
Gehirn	0,011
Brust	0,003
Gallenblase	0,004
Wand des Colon ascendens	0,005
Wand des Colon descendens	0,010
Dünndarm	0,006
Herzwand	0,005
Nieren	0,018
Leber	0,005
Lungen	0,008
Muskel	0,007
Ovarien	0,008
Pankreas	0,005
Rotes Knochenmark	1,54
Knochenoberflächen	6,76
Haut	0,004
Milz	0,004
Magen	0,004
Testes	0,005
Thymus	0,004
Schilddrüse	0,007
Harnblasenwand	0,973
Uterus	0,011
Ganzer Körper	0,010

Die effektive Äquivalentdosis nach einer Injektion von 2590 MBq beträgt 796 mSv.

Kontraindikationen

- bekannte Überempfindlichkeit gegen EDTMP oder ähnliche Phosphonatpräparate.
- Niereninsuffizienz ab einem Kreatininwert von $> 140 \mu\text{mol/l}$
- manifeste Knochenmarkdepression
- gleichzeitige Verabreichung von Zytostatika oder anderen Substanzen mit hemmender Wirkung auf die Knochenmarksfunktionen (z.B. Clozapin).
- gleichzeitige Strahlentherapie
- Schwangerschaft
- Stillzeit

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Vor der Behandlung sollte bestätigt worden sein, dass Knochenmetastasen vorhanden sind. Des weiteren sollte mit Hilfe einer vorgängigen diagnostischen Abklärung eine ausreichende Fixierung von Phosphonaten im metastasierenden Knochengewebe nachgewiesen und das Ausbleiben von Interaktionen bestätigt worden sein.

Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren liegen keine klinischen Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Quadramet vor.

Die Anwendung von Quadramet bei Patienten mit nachgewiesener beeinträchtigter Knochenmarkreserve aufgrund einer früheren Therapie oder einer Krankheitsbeteiligung wird nicht empfohlen, ausser wenn der mögliche Nutzen der Behandlung die Risiken aufwiegt (siehe „Kontraindikationen“).

Wegen der potentiellen Knochenmarksuppression sollte vor der Behandlung und regelmässig nach der Verabreichung mindestens 8 Wochen lang wöchentlich das Blutbild kontrolliert werden, bis zur ausreichenden Erholung der Knochenmarkfunktion.

Da die Clearance von Quadramet schnell erfolgt, müssen der Urin der Patienten während der ersten 8 Stunden nach Verabreichung des Präparates entsprechend den Strahlenschutzvorschriften entsorgt werden. Anschliessend brauchen keine Vorsichtsmassnahmen wegen der im Urin ausgeschiedenen Radioaktivität mehr getroffen werden.

Der Patient soll genügend hydriert werden und angewiesen werden, die Blase häufig zu leeren, um deren Belastung zu minimieren.

Besondere Vorsichtsmassnahmen, wie eine Katheterisierung der Harnblase, sollten in den sechs Stunden nach der Verabreichung bei inkontinenten Patienten getroffen werden, um eine radioaktive Kontamination von Kleidung, Bettzeug und Umgebung des Patienten zu vermeiden.

Jede Anwendung von Radiopharmazeutika an Patienten liegt ausschliesslich in der Kompetenz und Verantwortung eines behördlich bewilligten Nuklearmediziners. Eine Behandlung ist nur dann angezeigt, wenn der Nutzen einer solchen das mit der Strahlenexposition verbundene Risiko übersteigt. Dies gilt insbesondere bei der Anwendung an Kindern oder Jugendlichen, sowie an stillenden Frauen.

Bei jedem Patienten muss die Exposition mit ionisierenden Strahlen durch den möglichen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Radioaktivität muss so gewählt werden, dass die resultierende Strahlendosis so niedrig wie möglich ist, um das gewünschte therapeutische Ergebnis zu erzielen.

In jedem Fall hat die Verabreichung unter den Kautelen des Strahlenschutzes stattzufinden.

Wegen des Risikos von Überempfindlichkeitsreaktionen sollten alle für die Behandlung solcher Reaktionen erforderlichen Medikamente und Vorrichtungen verfügbar sein (Antihistaminika, i.v. verabreichbare Kortikosteroide, Kreislaufunterstützung, Reanimation).

Interaktionen

Wegen der möglichen additiven Wirkungen auf das Knochenmark sollte die Behandlung nicht gleichzeitig mit einer Chemotherapie oder einer externen Strahlentherapie erfolgen (siehe „*Kontraindikationen*“). Quadramet kann anschliessend an eine dieser Behandlungen verabreicht werden, nachdem das Knochenmark sich ausreichend erholt hat.

Andere Interaktionen sind bisher nicht bekannt, doch können Interaktionen mit Wirkstoffen, die im Skelett fixiert werden (z.B. Chelatbildner oder Diphosphonate), nicht ausgeschlossen werden (siehe "*Dosierung und Anwendung*").

Als Vorsichtsmassnahme wird empfohlen, weder gleichzeitig noch in kürzerem zeitlichen Abstand andere Substanzen zu verabreichen, es sei denn, die Behandlung erfordere ein solches Vorgehen.

Schwangerschaft, Stillzeit

Quadramet ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen.

Bei fertilen Frauen ist wenn immer möglich die 10 Tage-Regel einzuhalten oder eine mögliche Schwangerschaft auszuschliessen.

Es muss unbedingt sichergestellt sein, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und der gesamten Nachbetreuungszeit ausreichende kontrazeptive Massnahmen treffen.

Bei einer unbeabsichtigten Verabreichung des Präparates in der Frühschwangerschaft ist die Patientin über die Risiken einer Fortsetzung der Schwangerschaft aufzuklären.

Zur Ausscheidung von $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ in die Muttermilch liegen keine klinischen Daten vor. Wenn die Verabreichung von Quadramet zwingend indiziert ist, sollte abgestellt werden, die abgepumpte Muttermilch verworfen und künstliche Säuglingsnahrung gegeben werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Der Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, wurde nicht untersucht. Der Patient muss über mögliche unerwünschte Wirkungen wie Schwindel und Verwirrtheit informiert werden. Daher ist beim Autofahren und/oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Unerwünschte Wirkungen

In klinischen Studien bzw. in der Pharmacovigilanz wurden Abnahmen der Leukozyten und Thrombozyten, sowie Anämien beobachtet: 3 bis 5 Wochen nach Verabreichung einer therapeutischen Dosis fiel die Zahl von Leukozyten und Thrombozyten auf ungefähr 40 % bis 50 % der Ausgangswerte ab und kehrte im Allgemeinen 8 Wochen nach der Behandlung wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Die wenigen Patienten, bei denen hämatopoietische toxische Wirkungen Grad 3 oder 4 auftraten, hatten entweder kurz vorher eine externe Strahlentherapie oder eine Chemotherapie erhalten, oder sie hatten eine rasch progrediente Erkrankung mit möglicher Knochenmarkbeteiligung.

Im Rahmen der Postmarketing-Überwachung wurden Thrombozytopenien einschließlich einzelner Fälle intrakranialer Blutungen auch mit Todesfolge berichtet.

Bei einem Patienten mit rasch fortschreitendem Prostatakarzinom und disseminierter intravasaler Gerinnung entwickelte sich eine Thrombozytopenie, und er erlitt 4 Wochen nach der Behandlung mit Quadramet einen tödlichen apoplektischen Insult.

Einige wenige Patienten berichteten über eine vorübergehende Verschlimmerung der Knochenschmerzen kurz nach der Injektion (Flare-Reaktion). Diese Reaktion, die innerhalb von 72 Stunden nach der Injektion auftritt, ist in der Regel leicht und klingt spontan wieder ab. Solche Reaktionen sprechen meist auf Analgetika an.

Gelegentlich (auf Grund einer klinischen Studie bei etwa 1% der Patienten) treten Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von flüchtigen Hautausschlägen auf.

Es wurde über eine anaphylaktoide Reaktion berichtet.

Die bei therapeutischer Strahlenexposition verabreichte Strahlendosis kann zu einer höheren Inzidenz von Krebs und Mutationen führen. In allen Fällen muss sichergestellt werden, dass die Risiken der Strahlung geringer sind als die der Krankheit selbst.

Es wurde über Asthenie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Peripherödeme, Kopfschmerzen, Hypotonie, Schwindel, Myasthenie, Verwirrtheit, Schwitzen und Dysgeusie berichtet. Die Kausalitätsbeziehung dieser unerwünschten Wirkungen mit Quadramet ist nicht sichergestellt.

Bei einigen Patienten traten eine Rückenmarkskomprimierung, disseminierte intravaskuläre Gerinnung oder zerebrovaskuläre Zwischenfälle auf. Diese Ereignisse können mit der Krankheitsentwicklung in Verbindung stehen.

Überdosierung

Eine Überdosierung oder Intoxikation kann bei vorschriftsmässiger Anwendung des Präparates praktisch ausgeschlossen werden. Für den Fall einer versehentlichen Überdosierung gibt es kein bekanntes Gegenmittel. Als erwartende Komplikationen einer Überdosierung wären Folgeerscheinungen einer Knochenmarksuppression zu erwarten.

Die Strahlenexposition kann durch forcierte Diurese minimiert werden.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: V10BX02

Kernphysikalische Eigenschaften

Samarium-153 emittiert sowohl Betateilchen mit mittlerer Energie als auch ein für bildgebende Verfahren geeignetes Gammaphoton und hat eine physikalische Halbwertszeit von 46,3 Stunden (1,93 Tage). Die primären Strahlenemissionen von Samarium-153 sind in Tabelle 1 aufgeführt.

TABELLE 1: WICHTIGSTE DATEN ZUR STRAHLENEMISSION VON SAMARIUM-153

<u>Strahlung</u>	<u>Energie (keV)*</u>	<u>Anteil</u>
Beta	640	30%
Beta	710	50%
Beta	810	20%
Gamma	103	29%

Für die Betastrahlen sind die maximalen Energien angegeben, die durchschnittliche Energie der Betateilchen beträgt 233 keV.

Spezifikationen

Die radioaktive Konzentration der Lösung beträgt an dem auf dem Etikett angegebenen Referenzdatum (Kalibrierungsdatum) 1,3 GBq/ml. Die für Samarium spezifische Aktivität beträgt ungefähr 28 – 65 MBq/µg Samarium.

Die Gesamtradioaktivität ist am auf dem Fläschchen vermerkten Referenzdatum zu der angegebenen Uhrzeit kalibriert. Die Faktoren für den radioaktiven Zerfall, die für die angegebene Radioaktivität am Kalibrierungsdatum gelten, sind in Tabelle 2 aufgeführt:

**TABELLE 2: PHYSIKALISCHER ZERFALL VON SAMARIUM-153
(HALBWERTSZEIT: 46,3 STUNDEN)**

Zeit (Stunden)*	Faktor	Zeit (Stunden)*	Faktor
-48,0	2,05	+1,0	0,99
-36,0	1,71	+2,0	0,97
-24,0	1,43	+3,0	0,96
-20,0	1,35	+4,0	0,94
-16,0	1,27	+6,0	0,91
-12,0	1,20	+8,0	0,89
-8,0	1,13	+12,0	0,84
-6,0	1,09	+16,0	0,80
-4,0	1,06	+20,0	0,74
-3,0	1,05	+24,0	0,70
-2,0	1,03	+36,0	0,58
-1,0	1,02	+48,0	0,49

*Zeit = Stunden vor (-) oder nach (+) der Kalibrierung.

Die spezifische Gammastrahlenkonstante für Samarium-153 beträgt $2,44 \times 10^{-5}$ mSv/MBq/h bei 1 Meter. Die Halbwertsdicke von Blei (Pb) beträgt für Samarium-153 ungefähr 0,10 mm. Bei Verwendung von 1 mm Blei reduziert sich die äussere Strahlenexposition um einen Faktor von etwa 1 000.

Die durchschnittlichen und maximalen Reichweiten der Betateilchen von Samarium-153 in Wasser betragen 0,5 mm beziehungsweise 3,0 mm.

Pharmakokinetik

Distribution

¹⁵³Sm-EDTMP hat eine Affinität zum Skelettgewebe und reichert sich an Stellen mit aktivem Knochenumsatz in enger Nachbarschaft mit Hydroxyapatit an. Studien bei Ratten haben ergeben, dass ¹⁵³Sm-EDTMP rasch aus dem Blut eliminiert wird und sich in den Wachstumszonen der Knochenmatrix ansammelt, speziell in der Osteoidschicht, in der die Mineralisation erfolgt.

In klinischen Studien mit planarer Kernspintomographie sammelte sich ¹⁵³Sm-EDTMP mit einem Verhältnis Läsion/normaler Knochen von ungefähr 5 und einem Verhältnis Läsion/Weichteilgewebe von ungefähr 6 an. Daher können sich an Stellen mit Metastasenbefall signifikant grössere Mengen von ¹⁵³Sm-EDTMP anreichern als im benachbarten gesunden Knochen.

Elimination

Bei Patienten wird $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ rasch aus dem Blut eliminiert. Dreissig Minuten nach der Injektion von 3,7 bis 37 MBq/kg der Substanz an 22 Patienten blieben nur $9,6 \pm 2,8$ % der verabreichten Dosis im Plasma zurück. Nach 4 und 24 Stunden hatte die Radioaktivität im Plasma von $1,3 \pm 0,7$ % auf $0,05 \pm 0,03$ % abgenommen. Die Urinausscheidung erfolgte überwiegend in den ersten 4 Stunden ($30,3 \pm 13,5$ %), Nach 12 Stunden waren $35,3 \pm 13,6$ % der verabreichten Dosis im Urin ausgeschieden worden. In Analysen von Urinproben wurde festgestellt, dass die Radioaktivität als intakter Komplex vorlag. Eine geringere Urinausscheidung trat bei Patienten mit ausgedehnten Knochenmetastasen auf, unabhängig von der verabreichten Menge des Radiopharmakons.

Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Die Gesamtskelettaufnahme von $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ betrug in Studien mit 453 Patienten mit verschiedenen Primärtumoren $65,5 \pm 15,5$ % der verabreichten Dosis. Zwischen der Skelettaufnahme und der Zahl der Metastasen wurde eine positive Korrelation festgestellt. Dagegen war die Skelettaufnahme nach 30 Minuten umgekehrt proportional zur Radioaktivität im Plasma.

Es ist nicht bekannt, ob die pharmakokinetischen Eigenschaften des $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ -Komplexes durch Nieren- oder Leberfunktionsstörungen beeinflusst werden. Aufgrund der überwiegend renalen Ausscheidung des Komplexes muss jedoch bei Niereninsuffizienz mit einer Verlangsamung der Elimination gerechnet werden.

Präklinische Daten

Die Radiolyseprodukte von $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ erwiesen sich bei Ratten und Hunden in Dosen von über 2,5 mg/kg als nierentoxisch.

Nicht radioaktives Sm-EDTMP zeigte in einer Reihe von *In-vivo*- und *In-vitro*-Tests kein mutagenes Potential. Die gleichen Ergebnisse wurden für Sm-EDTMP festgestellt, das mit Radiolyseprodukten angereichert worden war.

In einer Untersuchung des karzinogenen Potentials von EDTMP entwickelten sich bei Ratten nach hohen Dosen Osteosarkome. Da keine genotoxischen Eigenschaften vorliegen, können diese Wirkungen auf die chelatbildenden Eigenschaften von EDTMP und dadurch verursachte Störungen des Knochenstoffwechsels zurückzuführen sein.

Zur Beurteilung der Wirkung von Quadramet auf die Fertilität wurden keine Studien durchgeführt.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Es sollen keine anderen Arzneimittel mit Quadramet gemischt werden, es sei denn es ist unbedingt erforderlich.

Haltbarkeit und besondere Lagerungshinweise

Quadramet wird gefroren in Trockeneis geliefert. Es muss in der Originalverpackung bei -10°C bis -20°C gefroren aufbewahrt werden.

Es ist bis 1 Tag nach dem auf dem Etikett angegebenen Kalibrierungsdatum haltbar. Nach dem Auftauen muss es innerhalb von 6 Stunden verwendet werden. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Hinweise für die Handhabung

Das Präparat vor der Verwendung in der Originalverpackung bei Raumtemperatur auftauen lassen.

Die Injektionslösung ist zur einmaligen therapeutischen Anwendung bestimmt. Es ist auf eine strikt aseptische Entnahme und Verabreichung der Proben und auf die Strahlenschutzmassnahmen zu achten.

Qualitätskontrolle

Vor der Verwendung Verpackung, pH, Radioaktivität und Emissionsspektrum oder Zerfallskurve der Betateilchen überprüfen. Die Aktivität sollte mit einem Dosismessgerät unmittelbar vor der Verabreichung bestimmt werden. Vor der Verabreichung von Quadramet müssen die zu verabreichende Dosis und die Identität des Patienten überprüft werden.

Strahlenschutzhinweis

Die Anwendung radioaktiver Stoffe an Menschen ist durch die "Verordnung über den Strahlenschutz" geregelt (vgl. die letztgültige Version). Für den Umgang mit den radioaktiven Stoffen ist eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheitswesen erforderlich. Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen sowie der Beseitigung aller anfallenden radioaktiven Abfälle sind die Schutzvorkehrungen der oben erwähnten Verordnung zu beachten, um jede unnötige Strahlenbelastung von Patienten und Personal zu vermeiden. Die nicht verbrauchten radioaktiven Lösungen und die mit diesen kontaminierten Gegenständen müssen bis zum Abklingen der Aktivität auf die Freigrenze des Radionuklids in einem für diese Zwecke eingerichteten Abklingraum aufbewahrt werden.

Aus Gründen des Strahlenschutzes sollte der Patient in einer Abteilung mit entsprechender Genehmigung zur therapeutischen Anwendung offener radioaktiver Strahlenquellen behandelt werden. Er darf entlassen werden, wenn die Expositionsraten den gültigen Bestimmungen entsprechen.

Zulassungsvermerk

54'265 (A)

Packungen

In Klarsichtfläschchen von 15 ml. Jedes Fläschchen ist mit einem grauen Gummistopfen vom Typ Penicillin und einer Aluminiumkappe verschlossen.

Lieferbare Aktivitäten: Je nach der vom Arzt gewünschten Dosierung zwischen 2 - 4 GBq pro Fläschchen am Kalibrierungsdatum. (In Abstufungen von 0,1 GBq erhältlich).

1 ml enthält eine Aktivität von 1,3 GBq am Kalibrierungspunkt.

Hersteller

CIS bio international
F-91192 GIF SUR YVETTE

Zulassungsinhaberin

CBI Medical Products Vertriebs GmbH, Baar

Stand der Information

Januar 2011