

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quadramet 1,3 GBq/ml solución inyectable.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 1,3 GBq/ml de samario ( $^{153}\text{Sm}$ ) lexidronam pentasódico en la fecha de calibración (que corresponden a 20 - 80  $\mu\text{g/ml}$  de samario por vial)

La actividad específica de samario es de aproximadamente 16 a 65 MBq/ $\mu\text{g}$  de samario

Cada vial contiene 2 a 4 GBq en la fecha de calibración.

El samario-153 emite partículas beta de energía intermedia y un fotón gamma que puede registrarse en imágenes, y tiene un período de semidesintegración 46,3 horas (1,93 días). En la Tabla 1 se recogen las emisiones primarias de radiación del samario-153

**TABLA 1: DATOS SOBRE LA EMISIÓN PRINCIPAL DE RADIACIÓN DEL SAMARIO-153**

<u>Radiación</u>	<u>Energía (keV)*</u>	<u>Abundancia</u>
Beta	640	30 %
Beta	710	50 %
Beta	810	20 %
Gamma	103	29 %

\* Se enumera la energía máxima de las emisiones beta: la energía media de la partícula beta es de 233 keV.

Excipiente(s) con efecto conocido: sodio 8,1 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente, entre incolora y de color ámbar claro con un pH de 7,0 a 8,5.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Quadramet está indicado para el alivio del dolor óseo en pacientes con múltiples metástasis esqueléticas osteoblásticas dolorosas que captan los bisfosfonatos marcados con tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) en la gammagrafía ósea.

Antes de administrar el tratamiento hay que confirmar la presencia de metástasis osteoblásticas que captan los bisfosfonatos marcados con tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ).

### 4.2 Posología y forma de administración

Quadramet sólo debe ser administrado por médicos con experiencia en el uso de radiofármacos, y tras una evaluación oncológica completa del paciente realizada por médicos cualificados.

#### Posología

La actividad recomendada de Quadramet es de 37 MBq por kg de peso corporal.

### *Insuficiencia renal*

Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad que debe administrarse, ya que es posible un aumento de la exposición a la radiación en estos pacientes.

### *Población pediátrica*

QUADRAMET no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

### Forma de administración

Para un solo uso.

Quadramet se administrará por vía intravenosa lenta a través de una vía establecida durante un período de un minuto. Quadramet no debe diluirse antes de su empleo.

En general, los pacientes que responden a Quadramet experimentan el inicio del alivio del dolor en la semana siguiente al tratamiento. El alivio del dolor puede durar de 4 semanas a 4 meses. Los pacientes que experimentan una reducción del dolor pueden ser animados por su médico a reducir su consumo de analgésicos opioides.

La repetición de la administración de Quadramet se basará en la respuesta individual del paciente al tratamiento anterior y en los síntomas clínicos. Hay que respetar un intervalo mínimo de 8 semanas, sujeto a la recuperación de una función medular ósea adecuada.

Los datos sobre la seguridad de la administración reiterada son escasos, y se basan en el uso compasivo del producto.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Para consultar las instrucciones de preparación del paciente, ver sección 4.4.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo (etilendiaminotetrametilfosfonato (EDTMP)) o fosfonatos similares o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver sección 4.6).
- Pacientes que hayan recibido quimioterapia o radioterapia externa hemicorporal en las 6 semanas previas.
- Uso concomitante con quimioterapia mielotóxica (ver sección 4.5)

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Posibles reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Si se producen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento debe suspenderse inmediatamente e iniciarse tratamiento intravenoso si fuera necesario. Para permitir actuar de forma inmediata en caso de emergencia, los medicamentos y equipos necesarios tales como tubo endotraqueal y ventilador deben estar disponibles inmediatamente.

### Justificación del beneficio/riesgo individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del posible beneficio. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

No se recomienda utilizar Quadramet en pacientes con evidencias de compromiso de la reserva medular ósea causada por tratamientos anteriores o por la enfermedad, a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere a sus riesgos.

### Insuficiencia renal

Se requiere una consideración cuidadosa de la relación beneficio/riesgo en estos pacientes ya que en ellos es posible que aumente la exposición a la radiación.

### Población pediátrica

Para las instrucciones sobre el uso en la población pediátrica, ver sección 4.2.

Se requiere una consideración cuidadosa de la indicación ya que la dosis efectiva por MBq es mayor que en adultos.

No debe utilizarse simultáneamente con otros bisfosfonatos si se observa interferencia en las gammagrafías óseas con bisfosfonatos marcados con tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

### Mielosupresión

No se recomienda el tratamiento de pacientes con función medular comprometida. Se deben realizar hemogramas completos en las dos semanas previas al inicio del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento, se deben tener en cuenta los siguientes umbrales:

- Hemoglobina  $< 100 \text{ g/l}$
- Recuento total de leucocitos  $< 5 \times 10^9/\text{l}$
- Recuento absoluto de neutrófilos  $< 2 \times 10^9/\text{l}$
- Recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9/\text{l}$

### Preparación del paciente

Se indicará al paciente que ingiera (o que reciba por vía intravenosa) un mínimo de 500 ml de líquidos antes de la inyección, y que orine con la mayor frecuencia posible después de la inyección, para así reducir al mínimo la exposición de la vejiga a la radiación.

Los pacientes con problemas urinarios (obstrucción o incontinencia) deben sondarse después de la administración para reducir al mínimo el riesgo de contaminación radiactiva de la ropa, la ropa de cama y el entorno del paciente. El alta de los pacientes debe cumplir con las normativas locales.

Como el aclaramiento de Quadramet es rápido, las precauciones relacionadas con la radiactividad excretada en la orina deben ajustarse a las normativas locales.

### Después del procedimiento

Debe restringirse el contacto estrecho con lactantes y mujeres embarazadas durante 48 horas.

Dado que después de la administración se puede producir una supresión de la médula ósea se realizarán recuentos hemáticos semanales durante 8 semanas como mínimo, comenzando 2 semanas después de la administración de Quadramet, o hasta que se recupere una función medular adecuada.

### Advertencias específicas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Se debe evitar la inyección paravenosa debido al riesgo de necrosis tisular local. La inyección debe ser estrictamente intravenosa para evitar el depósito y la irritación a nivel local. En caso de inyección paravenosa, la inyección debe detenerse inmediatamente y el lugar de inyección debe calentarse y mantenerse en posición elevada. Si se produjera necrosis por radiación, podría ser necesaria una intervención quirúrgica.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Dado el potencial de efectos aditivos sobre la médula ósea, este tratamiento no debe administrarse junto con quimioterapia o radioterapia externa. Quadramet se puede administrar después de cualquiera de estos tratamientos, si la médula ósea se encuentra recuperada.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Mujeres en edad fértil

Cuando sea necesario administrar radiofármacos a mujeres en edad fértil, es importante determinar si está o no embarazada. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un posible embarazo (si la mujer ha sufrido un retraso en la menstruación, si el período es muy irregular, etc.), deben ofrecerse a la paciente técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes (si existiesen). Debe descartarse de forma rigurosa la posibilidad de embarazo.

### Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos tras la administración y durante todo el periodo de seguimiento.

### Embarazo

El uso de samario ( $^{153}\text{Sm}$ ) leixidronam pentasódico está contraindicado en mujeres embarazadas (ver sección 4.3).

### Lactancia

Antes de administrar radiofármacos a una madre que está amamantando a su hijo/a, se debe considerar la posibilidad de retrasar la administración del radionúclido hasta que la madre haya suspendido la lactancia.

No se dispone de datos clínicos sobre la excreción de Quadramet en la leche humana. Si se considera necesaria la administración, se debe sustituir la lactancia por leche artificial y desechar las tomas extraídas.

Debe restringirse el contacto estrecho con los lactantes durante 48 horas.

### Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Quadramet puede tener una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos realizados en personas que recibieron Quadramet, las reacciones notificadas con más frecuencia fueron trombocitopenia, anemia y leucopenia.

Las reacciones adversas graves más importantes asociadas a Quadramet son coagulación intravascular diseminada, insuficiencia de la médula ósea, hipersensibilidad, reacción anafiláctica, hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular y compresión de la médula espinal.

### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se recogen los tipos de reacción y los síntomas observados clasificados por categoría de órgano, aparato o sistema. Las frecuencias que se indican a continuación se definen utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ); muy raras ( $< 1/10\,000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas en ensayos clínicos y farmacovigilancia

Clasificación por categoría de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia <sup>2</sup> Anemia <sup>2</sup> Leucocitopenia <sup>2</sup>
	Poco frecuentes	Coagulación intravascular diseminada <sup>2</sup> Insuficiencia medular <sup>2</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad <sup>1</sup> Reacción anafiláctica <sup>1</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal Accidente cerebrovascular <sup>2</sup> Compresión medular <sup>2</sup>
	Frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	Poco frecuentes	Vómitos
	No conocida	Diarrea <sup>1</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor óseo <sup>2</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia

<sup>1</sup> Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas

<sup>2</sup> Ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las notificaciones posteriores a la comercialización de trombocitopenia incluyeron casos aislados de hemorragia intracraneal y casos con resultado de muerte.

Se han descrito descensos en los leucocitos y plaquetas y anemia entre los pacientes tratados con Quadramet.

En los ensayos clínicos, el recuento de leucocitos y plaquetas disminuyó hasta un nadir aproximado del 40 % al 50 % del basal 3-5 semanas después de administrar una dosis y regresó, casi siempre, hasta los niveles previos al tratamiento a las 8 semanas.

Los escasos pacientes que experimentaron una toxicidad hematopoyética de grado 3 o 4 tenían, habitualmente, antecedentes recientes de radioterapia externa o quimioterapia o habían sufrido una enfermedad rápidamente progresiva con probable afectación de la médula ósea.

Un pequeño número de pacientes experimenta un aumento transitorio del dolor óseo, muy poco después de la inyección (reacción de exacerbación). Este suele ser leve y autolimitado y aparece en las primeras 72 horas de la inyección. Dichas reacciones responden generalmente a los analgésicos.

Un pequeño número de pacientes experimentó compresiones medulares/radiculares, coagulación intravascular diseminada y accidentes cerebrovasculares. La aparición de estos acontecimientos puede estar relacionada con la evolución de la enfermedad. Cuando existen metástasis vertebrales a nivel cervical y dorsal no se puede descartar un aumento del riesgo de compresión de la médula espinal.

La dosis radiactiva resultante de la exposición terapéutica puede aumentar la incidencia de cáncer y mutaciones. En todos los casos es necesario comprobar que los riesgos de radiación son inferiores a los

de la propia enfermedad. La dosis efectiva es de 798 mSv cuando se administra la actividad máxima recomendada de 2 600 MBq a un paciente de 70 kg.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

### **4.9 Sobredosis**

En caso de administración de una sobredosis de radiación con Quadramet, la dosis de radiación absorbida por el paciente debe reducirse, en la medida de lo posible, aumentando la eliminación del radionúclido del organismo mediante diuresis forzada y evacuación frecuente de la vejiga. Podría resultar útil estimar la dosis efectiva aplicada.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Productos radiofarmacéuticos para la paliación del dolor, varios  
Código ATC: V10BX02

#### Mecanismo de acción

Quadramet muestra afinidad por el tejido óseo y se concentra en las zonas de recambio óseo, asociado íntimamente a la hidroxiapatita.

#### Efectos farmacodinámicos

Los estudios realizados en ratas han puesto de manifiesto que Quadramet es aclarado rápidamente de la sangre y se localiza en las zonas de crecimiento de la matriz ósea, más concretamente, en la capa de la sustancia osteoide que sufre mineralización.

#### Eficacia clínica y seguridad

En los estudios clínicos en los que se utilizaron técnicas de imagen planar, Quadramet se acumuló con una relación lesión-hueso normal de aproximadamente 5 y una relación de lesión-tejido blando de aproximadamente 6. Por tanto, las zonas de afectación metastásica pueden acumular cantidades significativamente mayores de Quadramet que el hueso normal circundante.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Distribución

Quadramet desaparece rápidamente de la sangre del paciente. A los 30 minutos de la inyección del agente a 22 pacientes, sólo el  $9,6 \pm 2,8$  % de la actividad administrada permanecía en el plasma. La radiactividad plasmática se redujo desde  $1,3 \pm 0,7$  % hasta  $0,05 \pm 0,03$  % a las 4 y 24 horas.

#### Captación en órganos

La captación ósea total de QUADRAMET en los estudios realizados en 453 pacientes con diversos tumores malignos primarios fue del  $65,5 \pm 15,5$  % de la actividad administrada. Se encontró una correlación positiva entre la captación ósea y el número de metástasis. En cambio, la captación ósea resultó inversamente proporcional a la radiactividad plasmática a los 30 minutos.

#### Eliminación

La excreción urinaria se produjo sobre todo en las primeras 4 horas ( $30,3 \pm 13,5$  %). A las 12 horas, se había eliminado un  $35,3 \pm 13,6$  % de la actividad administrada con la orina. En los pacientes con metástasis óseas extensas se observó una menor excreción urinaria, con independencia de la cantidad de radiofármaco administrada.

### Biotransformación

El análisis de las muestras de orina reveló que la radiactividad se encontraba presente en forma de complejo intacto.

### Insuficiencia renal

No se ha caracterizado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los productos de la radiólisis del Sm-EDTMP producen toxicidad renal en ratas y perros; el nivel carente de efecto corresponde a 2,5 mg/kg.

La administración repetida de dosis de Samario (<sup>153</sup>Sm)-EDTMP a perros indicó un tiempo ligeramente mayor para la recuperación de la médula ósea deprimida y de los parámetros hematológicos periféricos que cuando son comparados con los de la recuperación tras una sola dosis.

No se ha evaluado el poder mutágeno/carcinógeno del Sm-EDTMP radiactivo, pero a juzgar por la dosis de radiación que se produce en la exposición terapéutica hay que considerar que implica cierto riesgo genotóxico/carcinógeno.

El Sm-EDTMP no radiactivo no posee capacidad mutagénica según una serie de pruebas *in vivo* e *in vitro*. Los mismos resultados se obtuvieron después de enriquecer Sm-EDTMP con productos de degradación radiolítica.

En un estudio sobre el potencial carcinogénico del EDTMP, se produjeron osteosarcomas en las ratas tratadas con dosis altas. Al carecer de propiedades genotóxicas, estos efectos se pueden asignar a las propiedades quelantes del EDTMP, que producen alteraciones en el metabolismo óseo.

No se han realizado estudios para determinar el efecto de Quadramet sobre la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

EDTMP total (como EDTMP.H<sub>2</sub>O)  
Sal sódica de Calcio-EDTMP (como Ca)  
Sodio total (como Na)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

Un día a partir de la hora de calibración de actividad que figura en la etiqueta.

Utilizar en las 6 horas siguientes a la descongelación. Una vez descongelado no congelar de nuevo.



## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Quadramet se suministra congelado en hielo seco.

Conservar en el envase original.

Conservar entre -10°C y -20°C (en congelador)

Para las condiciones de conservación tras la descongelación del medicamento, ver sección 6.3.

El almacenamiento debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio incoloro tipo I de la Farmacopea Europea, de 15 ml, cerrado con tapón de caucho natural/clorobutilo recubierta de teflón y cápsula de aluminio.

Cada vial contiene 1,5 ml (2 GBq en la hora de calibración) a 3,1 ml (4 GBq en la hora de calibración) de solución inyectable.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

### Advertencias generales

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal cualificado en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o las licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados por el usuario de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como los de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Si en cualquier momento en la preparación de este producto la integridad del vial se ve comprometida no debe ser utilizado.

La administración debe realizarse de forma que se minimice el riesgo de contaminación del medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio utilizar un blindaje adecuado.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por radiación externa o contaminación a través de derramamientos de orina, vómitos, etc.

Es probable que el preparado dé lugar a una dosis de radiación relativamente alta en la mayoría de los pacientes. La administración de Quadramet puede ocasionar riesgos ambientales importantes, lo que puede ser motivo de preocupación para la familia inmediata de las personas que reciben tratamiento o para el público general, dependiendo del nivel de actividad administrado.

Deben adoptarse las precauciones adecuadas, de conformidad con la normativa nacional, en relación con la actividad eliminada por los pacientes para evitar cualquier contaminación.

Quadramet puede contener <sup>154</sup>-Eu con una vida media de 8,5 años, que permanecerá en el esqueleto tras el tratamiento con Quadramet. Esto debe tenerse en cuenta para la eliminación de residuos radiactivos y cuando se activen los sistemas de alarma de radiación.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/057/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 5 de febrero del 1998  
Fecha de la última renovación: 12 de diciembre de 2007

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

**11. DOSIMETRÍA**

Las dosis estimadas de radiación absorbida para un paciente adulto promedio a partir de una inyección intravenosa de Quadramet se muestran en la Tabla 3. Los cálculos de dosimetría se basaron en estudios clínicos de biodistribución usando procedimientos desarrollados para cálculos de dosis de radiación por el Comité Médico de Dosis de Radiación Interna (MIRD) de la Sociedad de Medicina Nuclear.

Como Quadramet se excreta en la orina, la exposición a la radiación se basó en un intervalo de vaciado urinario de 4,8 horas. Los cálculos de dosis de radiación para hueso y médula ósea asumen que la radiactividad se deposita sobre la superficie de los huesos, de acuerdo con autorradiografías de muestras de hueso tomadas de los pacientes que recibieron Quadramet.

**TABLA 3: DOSIS DE RADIACIÓN ABSORBIDAS**

<b>Órgano</b>	<b>Dosis absorbida por actividad inyectada (mGy/MBq)</b>
Suprarrenales	0,009
Cerebro	0,011
Tórax	0,003
Vesícula biliar	0,004
Pared del colon ascendente	0,005
Pared del colon descendente	0,010
Intestino delgado	0,006
Pared miocárdica	0,005
Riñones	0,018
Hígado	0,005
Pulmones	0,008
Músculo	0,007
Ovarios	0,008
Páncreas	0,005
Médula ósea	1,54
Superficies óseas	6,76
Piel	0,004
Bazo	0,004
Estómago	0,004
Testículos	0,005
Timo	0,004
Tiroides	0,007
Pared de la vejiga urinaria	0,973
Útero	0,011
<b>Dosis efectiva (mSv/MBq)</b>	<b>0,307</b>

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad de 2 600 MBq a un adulto de 70 kg de peso es de 798 mSv.

La dosis de radiación en órganos específicos, que pueden no ser el órgano diana del tratamiento, puede estar significativamente influenciada por cambios fisiopatológicos inducidos por la enfermedad. Esto deberá considerarse al usar la siguiente información

Para una actividad administrada de 2 600 MBq para un adulto de 70 kg de peso, la dosis de radiación típica para el órgano diana, metástasis esqueléticas, es de 86,8 Gy y las dosis de radiación típicas para los órganos críticos son: superficies óseas normales 17,6 Gy, médula roja 4,0 Gy, pared de la vejiga urinaria 2,5 Gy, riñones 0,047 Gy y ovarios 0,021 Gy.

## **12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS**

Deje que el producto se descongele a temperatura ambiente antes de administrarlo.

La solución a inyectar debe inspeccionarse visualmente antes de su administración. Debe ser transparente y no presentar partículas. El profesional debe tener la precaución de protegerse los ojos mientras realiza la inspección visual comprobando la transparencia.

La actividad debe ser medida con un calibrador de dosis justo antes de su administración. Es necesaria la verificación de la dosis y de la identificación del paciente antes de administrar Quadramet.

Las extracciones deben realizarse en condiciones asépticas. Los viales nunca deben abrirse. Después de desinfectar el tapón, la solución debe extraerse a través del tapón, utilizando una jeringa de un solo uso equipada con un blindaje adecuado y una aguja estéril desechable, o utilizando un sistema de aplicación automática autorizado.

Si la integridad de este vial se ve comprometida, el producto no se debe ser utilizado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*Sistema de Farmacovigilancia*

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, como se describe en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**



## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA METÁLICA/ BOTE DE PLOMO

Contiene Blue-box.

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quadramet 1,3 GBq/ml solución inyectable  
samario ( $^{153}\text{Sm}$ ) lexidronam pentasódico

#### 2. PRINCIPIO ACTIVO

Samario ( $^{153}\text{Sm}$ ) lexidronam pentasódico: 1,3 GBq/ml en la fecha de calibración  
(Que corresponden a 20 a 80  $\mu\text{g/ml}$  de samario)

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

EDTMP total (como EDTMP. $\text{H}_2\text{O}$ )  
Sal sódica de Calcio-EDTMP (como Ca)  
Sodio total (como Na)  
Agua para inyectables

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en un vial de dosis única.

Vol.: \_\_\_\_\_ ml

\_\_\_\_\_ GBq/vial, \_\_\_\_\_ (12 h CET)

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para uso intravenoso

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

#### 7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Medicamento radiactivo.  
Símbolo de radiactividad

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: DD/MM/AAAA (12 h CET)

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en congelador en el envase original.

Usar en las 6 horas siguientes a la descongelación.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/057/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote : \_\_\_\_\_

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL DE VIDRIO**

No incluye Blue-box.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

**Quadramet 1,3 GBq/ml solución inyectable**

samarium ( $^{153}\text{Sm}$ ) lexidronam pentasódico

Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: DD/MM/AAAA (12 h CET)

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote : \_\_\_\_\_

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

Vol.: \_\_\_\_\_ ml

\_\_\_\_\_ GBq/vial, \_\_\_\_\_ (12 h CET)

**6. OTROS**

Símbolo de radiactividad

Medicamento radiactivo.

Fabricante: CIS bio international.

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Quadramet 1,3 GBq/ml solución inyectable** samario ( $^{153}\text{Sm}$ ) leixidronam pentasódico

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de la administración de este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico nuclear que supervisa el procedimiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico nuclear, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Quadramet y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Quadramet
3. Cómo usar Quadramet
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Quadramet
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Quadramet y para qué se utiliza**

Quadramet contiene el principio activo samario ( $^{153}\text{Sm}$ ) leixidronam pentasódico.

Este medicamento es un radiofármaco únicamente para uso terapéutico.

Quadramet se emplea para el tratamiento del dolor óseo que le ocasiona su enfermedad.

Quadramet tiene gran afinidad por el tejido óseo. Una vez inyectado se concentra en las lesiones óseas. Como Quadramet contiene pequeñas cantidades de un elemento radiactivo, el samario ( $^{153}\text{Sm}$ ), administra radiación local a las lesiones óseas, lo que permite desarrollar una acción paliativa sobre el dolor óseo.

La administración de Quadramet implica recibir una pequeña cantidad de radiactividad. Su médico y el médico nuclear han considerado que el beneficio clínico que obtendrá del procedimiento con el radiofármaco supera el riesgo debido a la radiación.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Quadramet**

##### **No use Quadramet:**

- Si es alérgico al samario ( $^{153}\text{Sm}$ ) leixidronam pentasódico o a compuestos similares de fosfonato, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- Si está embarazada o cree que pudiera estarlo,
- Si ha recibido quimioterapia o radioterapia hemicorporal en un periodo anterior de 6 semanas,

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico nuclear antes de recibir Quadramet.

- Si presenta una reducción de la función renal se ajustará la cantidad del medicamento a administrar.
- Si tiene problemas urinarios (obstrucción o incontinencia), se tendrá especial cuidado para recoger la orina
- Si ha recibido tratamiento con otros bisfosfonatos.
- Si su recuento de células sanguíneas se ve gravemente afectado.

**Antes de la administración de Quadramet debe:**

- someterse a una gammagrafía ósea para determinar si es probable que se beneficie de Quadramet
- beber mucha agua antes del inicio del procedimiento para orinar con la mayor frecuencia posible durante las primeras horas tras su finalización.

**Niños y adolescentes**

Informe a su médico nuclear si tiene menos de 18 años, ya que es posible que este producto no sea adecuado para usted.

**Uso de Quadramet con otros medicamentos**

Informe a su médico nuclear si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

**Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico nuclear antes de que se le administre este medicamento. Debe informar al médico nuclear antes de la administración de Quadramet si hay alguna posibilidad de que pueda estar embarazada, si presenta un retraso en el período o si está en período de lactancia. En caso de duda, es importante que consulte a su médico nuclear, que es quien supervisará el procedimiento.

**Si está embarazada**

Quadramet no debe administrarse a mujeres embarazadas.

**Si está en periodo de lactancia**

Si es necesaria la administración de Quadramet, deberá interrumpirse la lactancia.

**Conducción y uso de máquinas**

Se considera que es poco probable que Quadramet afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

**Quadramet contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”

**3. Cómo usar Quadramet**

Hay normas estrictas sobre el uso, manipulación y eliminación de radiofármacos. Quadramet se usará únicamente en áreas controladas especiales. Este producto sólo será manejado y le será administrado por personal entrenado y cualificado para usarlo de forma segura. Esas personas pondrán especial cuidado en el uso seguro de este producto y le informarán de sus acciones.

El médico nuclear que supervise el procedimiento decidirá la cantidad de Quadramet que debe usarse en su caso. Será la menor cantidad necesaria para obtener el efecto deseado.

La cantidad generalmente recomendada para administrar a un adulto es de 37 MBq por kg de peso corporal (MBq: megabequerelio, la unidad utilizada para expresar la radiactividad).

**Administración de Quadramet y realización del procedimiento**

Quadramet debe ser administrado mediante inyección lenta en una vena.

La inyección de este medicamento no se realiza de forma regular o continua. No obstante, la administración puede ser repetida después de 8 semanas de la última inyección, dependiendo de la evolución de su enfermedad y si sus recuentos sanguíneos se han recuperado después del tratamiento anterior.

### **Duración del tratamiento**

Su médico nuclear le informará sobre la duración habitual del procedimiento

### **Después de la administración de Quadramet, usted debe**

- evitar todo contacto estrecho con niños pequeños y mujeres embarazadas en las 48 horas siguientes a la inyección
- orinar con frecuencia para eliminar el producto de su cuerpo. El médico nuclear le informará de cuándo le darán el alta hospitalaria. En caso de incontinencia urinaria u obstrucción urinaria, le pondrán una sonda urinaria durante aproximadamente 6 horas.

Su médico le extraerá muestras de sangre semanalmente durante al menos 8 semanas para comprobar sus recuentos de plaquetas y glóbulos blancos y rojos, que pueden disminuir ligeramente debido al tratamiento.

El médico nuclear le informará si necesita tomar precauciones especiales después de que se le administre este medicamento. Consulte con su médico nuclear si tiene cualquier duda.

### **Si le han administrado más Quadramet del necesario**

Es improbable una sobredosis porque recibirá una dosis única de Quadramet controlada con precisión por el médico que supervisa el procedimiento.

Sin embargo, en caso de sobredosis, recibirá el tratamiento apropiado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Quadramet, pregunte al médico nuclear que supervisa el procedimiento.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La frecuencia de los efectos adversos es:

### Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Disminución de los glóbulos rojos y blancos y de las plaquetas

### Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Dolor óseo
- Náuseas
- Mareos
- Fatiga excesiva

### Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Trastornos de la coagulación
- Incapacidad de la médula ósea para producir sangre y células inmunitarias
- Hemorragia intracraneal
- Accidente cerebrovascular
- Compresión medular
- Vómitos
- Sudoración excesiva
- Falta de apetito

### Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Hipersensibilidad
- Reacción alérgica grave
- Diarrea



## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico nuclear, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Quadramet**

No tendrá que almacenar este medicamento.

Este medicamento se almacena bajo la responsabilidad del especialista en instalaciones apropiadas.

El almacenamiento de radiofármacos se realizará conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Quadramet**

- El principio activo es samario ( $^{153}\text{Sm}$ ) leixidronam pentasódico. Cada ml de solución contiene 1,3 GBq/ml de Samario ( $^{153}\text{Sm}$ ) leixidronam pentasódico a la hora de calibración (que corresponden a 20 - 80  $\mu\text{g/ml}$  de samario por vial).
- Los demás componentes son EDTMP, sal sódica de calcio-EDTMP, sodio, agua para inyectables.

### **Aspecto de Quadramet y contenido del envase**

Quadramet es una solución inyectable.

Cada vial contiene 1,5 ml (2 GBq a la hora de calibración) a 3,1 ml (4 GBq a la hora de calibración) de solución inyectable.

### **Titular de la Autorización de Comercialización y Responsable de la Fabricación**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <https://www.ema.europa.eu>.

---

### **Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:**

Para información detallada referirse al Resumen de Características del Producto de QUADRAMET. Con el fin de ofrecer a los profesionales sanitarios información científica y práctica adicional sobre la administración y el uso de este radiofármaco, se incluye el Resumen de las Características del Producto de Quadramet como un documento aparte en el envase del producto.

Consulte el Resumen de las Características del Producto.