

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metastron, 37 MBq/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sterylny, wodny roztwór chlorku strontu-89 (150 MBq) do podawania dożylnego o objętości 4 ml.

Stront-89 emituje promieniowanie beta o energii 1,492 MeV. Czas połowicznego rozpadu wynosi 50,5 dnia.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Klarowny bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Metastron jest wskazany do stosowania w leczeniu dolegliwości bólowych wywołanych przez zmiany przerzutowe do układu kostnego, u chorych z rakiem prostaty nie odpowiadających na terapię hormonalną. Metastron jest produktem leczniczym wspomagającym lub alternatywnym w stosunku do klasycznej radioterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

Metastron jest dostarczany w pojedynczych fiolkach zawierających gotowy roztwór preparatu. Zawartość fiołki należy pobrać do strzykawki i wstrzyknąć dożylnie. Nie należy rozcieńczać zawartości fiołki. Zalecana dawka preparatu Metastron wynosi 150 MBq (4 mCi). U chorych otyłych lub bardzo wyniszczonych wskazane jest podanie dawki w przeliczeniu na kilogram masy ciała. U osób otyłych należy określić masę ciała po odjęciu szacunkowej masy tkanki tłuszczowej. Zalecana dawka wynosi 2 MBq (55 µCi)/kg masy ciała. To dawkowanie jest odpowiednie dla osób starszych. Jeśli po podaniu preparatu Metastron stwierdza się nawrót dolegliwości bólowych, można rozważyć ponowne zastosowanie tego leku. Kolejnej dawki nie należy stosować przed upływem 3 miesięcy od poprzedniego leczenia.

Ponowne stosowanie preparatu Metastron nie jest wskazane u osób, u których nie stwierdzono efektu przeciwbólowego po podaniu poprzedniej dawki.

Dzieci:

Preparat nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci.

Szczegółowy opis przygotowywania preparatu przedstawiono w punkcie 12.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Metastron nie powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu u chorych, u których objawy bólowe wywołane są przez zmianę przerzutową do kanału kręgowego naciekającą sploty nerwowe. W tych przypadkach konieczne może być zastosowanie szybszego leczenia.

Metastron nie jest zalecany u pacjentów, u których stwierdzono poważne zaburzenia czynności szpiku kostnego (obniżona liczba krwinek białych oraz płytek krwi w krwi obwodowej) chyba, że potencjalne korzyści z tej terapii przewyższają ryzyko związane z jej zastosowaniem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uzasadnienie indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka

Każde działanie powodujące narażenie pacjenta na promieniowanie jonizujące musi być uzasadnione spodziewaną korzyścią. Dawka podanego radiofarmaceutyku powinna być możliwie jak najniższa, ale jednocześnie pozwalająca na uzyskanie zamierzonego efektu terapeutycznego.

Przed leczeniem z zastosowaniem preparatu Metastron u każdego chorego powinno być przeprowadzone szczegółowe badanie morfologiczne krwi z uwzględnieniem liczby płytek krwi. Badania należy powtarzać okresowo przez co najmniej 8 tygodni po podaniu preparatu Metastron. Należy zwrócić szczególną uwagę na interpretację badań morfologicznych krwi u chorych, którzy byli uprzednio leczeni radioizotopami lub radioterapią.

Zaburzenia czynności nerek

Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u pacjentów cierpiących na zaburzenia czynności nerek, gdyż w tej grupie pacjentów możliwe jest wystąpienie ryzyka zwiększonej ekspozycji na promieniowanie.

Z uwagi na fakt, iż Metastron jest wydalany głównie przez nerki, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek przed zastosowaniem produktu należy rozważyć bilans korzyści do ryzyka.

Populacja pediatryczna

Należy zachować szczególną ostrożność, gdyż efektywna dawka MBq jest wyższa niż u dorosłych.

Przygotowanie pacjenta

Pacjent powinien być dobrze nawodniony przed rozpoczęciem badania oraz poinformowany o konieczności jak najczęstszego oddawania moczu w ciągu pierwszych godzin od podania produktu w celu zmniejszenia promieniowania. Należy zachować specjalne środki ostrożności po podaniu preparatu Metastron u chorych z nietrzymaniem moczu. W takich przypadkach, celem ograniczenia ryzyka skażenia promieniotwórczego, należy rozważyć np. założenie cewnika do pęcherza moczowego u pacjenta. Usuwanie odpadów radioaktywnych powinno być zgodne z obowiązującymi wytycznymi międzynarodowymi.

Szczególne środki ostrożności

Metastron nie jest zalecany u pacjentów, u których stwierdzono poważne zaburzenia czynności szpiku kostnego (obniżona liczba krwinek białych oraz krwinek płytkowych we krwi obwodowej) chyba, że potencjalne korzyści z tej terapii przewyższają ryzyko związane z jej zastosowaniem. Następujące wartości można uznać za referencyjne: leukocyty (>3 000/ μ l), płytki krwi (> 100 000/ μ l) i hemoglobina (Hb)>90 g/l.

U chorych zaleca się monitorowanie parametrów hematologicznych. W przypadku rozważania ponownego podania leku Metastron należy uważnie przeanalizować odpowiedź hematologiczną po

podaniu dawki początkowej, obecny poziom płytek krwi oraz inne czynniki świadczące o wystąpieniu uszkodzenia szpiku.

Podanie preparatu Metastron nie jest przeciwwskazaniem do leczenia chemioterapeutykami (lekami cytotoksycznymi) pod warunkiem, że parametry hematologiczne są stabilne i mieszczą się w granicach normy. Zalecana jest 12 tygodniowa przerwa pomiędzy zastosowaniem obu terapii.

Leczenie lekiem Metastron jest nieodpowiednie u pacjentów, u których spodziewaną długość życia szacuje się na mniej niż 4 tygodnie. Biorąc pod uwagę opóźnienie w wystąpieniu efektu paliatywnego, korzystniejsze jest podawanie leku Metastron pacjentom dla których oczekiwany czas życia jest stosunkowo długi.

Należy wziąć pod uwagę, iż spodziewany czas wywołania działania przeciwbólowego wynosi od 10 do 20 dni od przyjęcia preparatu Metastron. Retencja ⁸⁹strontu [⁸⁹Sr] w miejscach przerzutów do kości wynosi prawdopodobnie 90 dni lub dłużej i jest to czas znacznie wydłużony w porównaniu z czasem utrzymywania się ⁸⁹strontu w zdrowej tkance kostnej. Nie zaleca się stosowania preparatu u pacjentów z przewidywanym krótkim okresem życia.

Specjalne środki ostrożności powinny zostać zastosowane u pacjentów, którzy w stosunkowo niedługim okresie czasu otrzymali dawkę promieniowania i/lub roztwór izotopu z dużym powinowactwem do układu kostnego.

Przy posługiwaniu się radioaktywnym materiałem powinny być zachowane odpowiednie środki ostrożności, o których powinien zostać poinformowany pacjent, osoby przebywające w jego otoczeniu oraz personel szpitala. Szczegółowe informacje oraz instrukcje dotyczące bezpiecznego obchodzenia się, przechowywania i dysponowania radiofarmaceutykami dołączone są do produktu.

Produkt leczniczy zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) w dawce. Można uznać, że produkt leczniczy jest „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Co najmniej na dwa tygodnie przed podaniem preparatu Metastron należy odstawić leki zawierające w swoim składzie związki wapnia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy, ze względu na wskazania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób:

bardzo często $\geq 1/10$;

często $\geq 1/100$ do $< 1/10$;

niezbyt często $\geq 1/1,000$ do $< 1/100$;

rzadko $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$;

bardzo rzadko $< 1/10\,000$.

częstość „nieznana” (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego, w tym ciężka małopłytkowość, ciężka leukopenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny lub niski poziom erytrocytów (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: nasilenie bólu (przemijające)

Zaburzenia naczyniowe

Często: zaczerwienienie

Jednym z działań niepożądanych może być nasilenie dolegliwości bólowych w pierwszych dniach po podaniu preparatu. W badaniach klinicznych objaw ten jest krótkotrwały, a zaostrzenie dolegliwości można złagodzić podając leki przeciwbólowe.

Po podaniu preparatu Metastron mogą wystąpić zaburzenia o różnym stopniu nasilenia świadczące o hematologicznej toksyczności, pod postacią trombocytopenii i leukopenii. Zazwyczaj liczba płytek krwi ulega obniżeniu o ok. 30% (w granicach 10-55%, przy poziomie ufności 95%) w porównaniu ze stanem przed terapią. Objawy te są przejściowe i po kilku tygodniach następuje ich normalizacja. W wyniku postępu choroby, u niektórych chorych, obserwuje się bardziej nasilone obniżenie liczby płytek krwi.

4.9 Przedawkowanie

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Varia, radiofarmaceutyki lecznicze, różne radiofarmaceutyki uśmierdzające ból, *Strontium* [⁸⁹Sr] *chloride*, kod ATC: V 10 BX 01

Właściwości chemiczne strontu umożliwiają mu naśladowanie *in vivo* jonów wapnia oraz wbudowywanie go w strukturę proliferującej kości. Stront-89 jest emiterym promieniowania β (100%). Fizyczny czas połowicznego rozpadu radioizotopu wynosi 50,5 dnia. Grubość połowiąca cząsteczek β dla kości wynosi 0,8 cm.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stopień gromadzenia strontu-89 przez kości zależy od wielkości przerzutów do kości. Stront gromadzony w zmianie przerzutowej ma długi biologiczny czas półtrwania w porównaniu z fizycznym czasem półtrwania. Stront pobierany przez prawidłową kość ma czas półtrwania około 14 dni. Dłuższy okres zatrzymywania Sr-89 w zmianach przerzutowych umożliwia dostarczenie przez izotop większej dawki radioaktywności do samej zmiany, podczas gdy dawka dostarczona do szpiku kostnego jest względnie mała.

Stront znajdujący się poza układem kostnym jest wydalany głównie z moczem, niewielka ilość z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność nieradioaktywnych izotopów strontu jest dobrze udokumentowana. Charakteryzuje się on stosunkowo niewielką toksycznością.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek strontu
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak wystarczających badań w zakresie niezgodności farmaceutycznych, Metastron nie powinien być stosowany z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

28 dni od daty atestacji

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.
Przechowywanie leku powinno być zgodne z obowiązującymi przepisami, dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt jest dostarczany w fiolkach z obojętnego szkła, w postaci wodnego roztworu. Fiolka jest zamknięta gumowym korkiem pokrytym PTFE z metalowym uszczelnieniem. Każda fiolka jest pakowana oddzielnie w ołowianą osłonę chroniącą przed promieniowaniem.

Pojedyncza fiolka zawiera radioaktywność 150 MBq.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Należy stosować się do powszechnie obowiązujących przepisów dotyczących preparatów radioaktywnych.

Po podaniu leku wszystkie materiały, które służyły do przygotowania lub podania radiofarmaceutyku, jak również nie zużyty preparat i opakowanie, należy traktować jak odpady radioaktywne. Utylizacja odpadów powinno się odbywać zgodnie z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GE Healthcare Limited,
Amersham Place,
Little Chalfont,
Buckinghamshire HP7 9NA,
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8786

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwca 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11. DOZYMETRIA

Tabela poniżej przedstawia dawkę pochłoniętą promieniowania jonizującego po podaniu 1MBq ⁸⁹Sr dla poszczególnych narządów, zgodnie z danymi publikowanymi w „Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals” ICRP 53.

Dawka pochłonięta promieniowania jonizującego u dorosłych po dożylniej iniekcji strontu [⁸⁹Sr]	
Narząd	Dawka pochłonięta promieniowania jonizującego mGy/MBq
powierzchnia kości	17,0
czerwony szpik kostny	11,0
ściana jelita grubego	4,7
ściana pęcherza	1,3
Jądra	0,78

W przypadku dużej liczby zmian przerzutowych powyższe wskaźniki ulegają modyfikacji. Wyższe gromadzenie radiofarmaceutyku w układzie kostnym powoduje zwiększenie dawki promieniowania jonizującego dla szpiku kostnego i zmniejszenie dla innych narządów.

W dziesięcioosobowej grupie pacjentów z przerzutami do kręgosłupa o różnym stopniu zaawansowania choroby przeprowadzono pomiary dawki promieniowania pochłoniętego dla kręgosłupa. Tabela poniżej przedstawia minimalną, maksymalną i średnią dawkę promieniowania pochłoniętego przez kręgosłup.

Dawka promieniowania dla przerzutów do kręgosłupa po dożylniej iniekcji strontu [⁸⁹Sr]	
	Dawka pochłonięta promieniowania jonizującego dla kręgosłupa mGy/MBq
minimum	60
maksimum	610
średnia	230

*Blake, G.M. *et al.* Strontium-89 therapy: Measurement of absorbed dose to skeletal metastases, *J.Nucl.Med.*1988; 29(4), 549-557.

Ekwiwalent dawki pochłoniętej (EDE) dla strontu-89 wynosi 435 mSv/150 MBq.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Radiofarmaceutyk może być otrzymywany, przechowywany i podawany chorym tylko przez osoby mające odpowiednie uprawnienia, w specjalistycznych, wyznaczonych do tego placówkach klinicznych. Otrzymywanie, magazynowanie, stosowanie, przenoszenie oraz utylizacja podlegają odpowiednim przepisom administracyjnym.

Podawanie chorym leków radioaktywnych stwarza niebezpieczeństwo skażenia dla osób postronnych, np. moczem lub wymiocinami pacjenta. Należy zatem przestrzegać zasad ochrony radiologicznej, zgodnych z obowiązującymi przepisami.