

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lymphoseek 50 mikrogramov súprava pre rádiofarmakum

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mikrogramov tilmanoceptu. Rádionuklid nie je súčasťou súpravy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Súprava pre rádiofarmakum.

Injekčná liekovka obsahuje sterilný nepyrogénny biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je určený len na diagnostické použitie.

Lymphoseek značený rádioaktívnou látkou je indikovaný na zobrazovanie a intraoperačnú detekciu sentinelových lymfatických uzlín drénujúcich primárny nádor u dospelých pacientov s karcinómom prsníka, melanómom alebo lokalizovaným karcinómom skvamózných buniek v ústnej dutine.

Vonkajšie zobrazovanie a intraoperačné hodnotenie sa môžu uskutočniť pomocou gama detekčného zariadenia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek je určený len na použitie v nemocnici.

Liek majú podávať len zaškolení zdravotnícki pracovníci, ktorí sú technicky spôsobilí na vykonávanie a interpretovanie postupov mapovania sentinelových lymfatických uzlín.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 50 mikrogramov rádioaktívnym technéciom ^{99m}Tc značeného tilmanoceptu s rádioaktivitou 18,5 MBq v prípade operácie vykonanej v ten istý deň alebo s rádioaktivitou 74 MBq v prípade operácie vykonanej v nasledujúci deň. Dávka 50 mikrogramov sa nemá upravovať vzhľadom na rozdiely v telesnej hmotnosti. Celkové množstvo v injekcii nemá prekročiť 50 mikrogramov tilmanoceptu s celkovou maximálnou rádioaktivitou 74 MBq na dávku.

Odporúčaný minimálny čas pre zobrazovanie po podaní injekcie je 15 minút. Intraoperačné mapovanie lymfatického systému sa môže začať už 15 minút po podaní injekcie.

Pacienti, ktorí majú podstúpiť operáciu v deň podania injekcie, dostanú liek rádioaktívne značený technéciom ^{99m}Tc s rádioaktivitou 18,5 MBq. Liek sa má podať do 15 hodín pred plánovaným časom operácie a intraoperačnou detekciou.

Pacienti, ktorí majú podstúpiť operáciu v deň po podaní injekcie, dostanú liek rádioaktívne značený technéciom ^{99m}Tc s rádioaktivitou 74 MBq. Liek sa má podať do 30 hodín pred plánovaným časom operácie a intraoperačnou detekciou.

Špeciálne populácie

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Vzhľadom na možné zvýšenie expozície žiareniu je potrebné dôkladné zváženie rádioaktivity, ktorá má byť podaná týmto pacientom. Dávka žiarenia u pacienta nemá prekročiť hodnotu 2,28 mSv ani v prípade, že dávka 74 MBq sa nevyлúčila.

Neuskutočnili sa rozsiahle štúdie skúmajúce rozsah a úpravu dávkovania lieku v normálnych a osobitných skupinách pacientov. Farmakokinetika technéciom ^{99m}Tc značeného tilmanoceptu u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nebola charakterizovaná (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

V klinických štúdiách boli hodnotení starší pacienti vo veku 65 rokov alebo starší (32 %); nezistili sa žiadne problémy týkajúce sa bezpečnosti. Úprava dávky na základe veku sa neodporúča.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Lymphoseeku u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tento liek musí byť pred podaním pacientovi značený rádioaktívnou látkou. Liek značený rádioaktívnou látkou je číry bezfarebný roztok bez viditeľných častíc.

Injekcia lieku po značení rádioaktívnou látkou sa môže podať intradermálne, subkutánne, intratumorálne alebo peritumorálne.

Pri melanóme sa liek podáva intradermálne v jednej injekcii alebo dávka sa môže rozdeliť do viacerých injekcií.

Pri karcinóme prsníka je podanie intradermálne, subareolárne (dávka sa podáva v jednej injekcii alebo môže byť rozdelená do viacerých injekcií) alebo peritumorálne (dávka rozdelená do viacerých injekcií).

Pri karcinóme skvamózných buniek v ústnej dutine sa liek podáva peritumorálne (dávka rozdelená do viacerých injekcií).

Každá 50-mikrogramová injekčná liekovka obsahuje dodatočné množstvo zaručujúce, že možno podať 50 mikrogramov tilmanoceptu. Vyžadujesa však pripraviť injekčnú liekovku podľa pokynov a v dávke pre jedného pacienta použiť alikvótnu časť 50 mikrogramov.

Objem jednej injekcie nemá prekročiť 0,5 ml alebo nemá byť menší ako 0,1 ml. Celkový objem injekcie nemá byť väčší ako 1,0 ml a nemá byť menší ako 0,1 ml. Zriedenie lieku v objeme väčšom ako 1,0 ml môže ovplyvniť distribúciu Lymphoseeku *in vivo*.

Pokyny na prípravu a kontrolu rádiochemickej čistoty rádiofarmaka, pozri časť 12.

Informácie o príprave pacienta, pozri časť 4.4.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na ktorúkoľvek zo zložiek lieku značeného rádioaktívnou látkou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Potenciálna precitlivosť alebo anafylaktické reakcie

Vždy sa musí vziať do úvahy možnosť precitlivosti vrátane závažných život ohrozujúcich a smrteľných anafylaktických/anafylaktoidných reakcií.

Ak sa vyskytne precitlivosť alebo anafylaktické reakcie, podávanie lieku sa musí ihneď ukončiť a v prípade potreby sa musí začať s intravenóznou liečbou. Z dôvodu zabezpečenia okamžitej reakcie na núdzový stav musia byť k dispozícii potrebné lieky a zariadenie, napríklad endotracheálna trubica a respirátor.

Individuálne odôvodnenie pomeru prínosu a rizika

Expozícia žiareniu u každého pacienta musí byť odôvodnená pravdepodobným prínosom. Podávaná rádioaktívnosť má byť v každom prípade čo najnižšia, ale dostatočná na získanie potrebných diagnostických informácií.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Vzhľadom na možné zvýšenie expozície žiareniu je potrebné dôkladné posúdenie pomeru prínosu a rizika u týchto pacientov. Odhadovaná dávka žiarenia u pacienta nemá prekročiť hodnotu 2,28 mSv ani v prípade, že dávka 74 MBq sa nevylúčila (pozri časť 4.2).

Príprava pacienta

Pacient má byť pred začiatkom vyšetrenia náležite hydratovaný a časté močenie počas prvých hodín po vyšetrení zníži u pacienta expozíciu žiareniu.

Osobitné upozornenia

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Informácie o opatreniach vzhľadom na riziko pre životné prostredie, pozri časť 6.6.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pridanie veľmi veľkého objemu stopovacích látok alebo iných injektantov, ktoré časovo alebo anatomicky naväzujú na Lymphoseek, môže ovplyvniť distribúciu Lymphoseeku *in vivo*. Ďalšie stopovacie látky sa nemajú injikovať do 30 minút po podaní Lymphoseeku.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ak majú byť ženy vo fertilnom veku podané rádiofarmaká, je dôležité zistiť, či nie je gravidná. Každá žena, ktorá nedostala menštruáciu, sa má považovať za gravidnú, kým sa nepreukáže opak. Ak sú pochybnosti o možnej gravidite ženy (ak žena nedostala menštruáciu, ak je menštruácia veľmi nepravidelná atď.), pacientke je potrebné ponúknuť iné metódy, pri ktorých sa nepoužíva ionizačné žiarenie (ak sú takéto metódy k dispozícii).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Lymphoseeku u gravidných žien. Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách a nie je známe, či Lymphoseek môže zapríčiniť poškodenie plodu, ak sa podá gravidnej žene.

Rádionuklidové postupy vykonávané u gravidných žien zahŕňajú tiež dávku žiarenia pre plod. Počas gravidity je preto potrebné vykonávať len nevyhnutné vyšetrenia, ak pravdepodobný prínos vysoko prevyšuje riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa technécium ^{99m}Tc tilmanocept vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Pred podaním rádiofarmák matke, ktorá dojčí, je potrebné zvážiť možnosť neskoršieho podania rádionuklidu, kým matka neprestane dojčiť, ako aj najvhodnejší výber rádiofarmák, pričom je potrebné vziať do úvahy vylučovanie rádioaktivity do materského mlieka. Ak sa podanie lieku považuje za nevyhnutné, dojčenie sa musí prerušiť na 24 hodín po podaní injekcie a získané mlieko sa má zlikvidovať.

Fertilita

S Lymphoseekom sa neuskutočnili štúdie fertility na zvieratách.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lymphoseek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaní zahŕňajúcich 553 pacientov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami:

- podráždenie v mieste podania (0,7 %; 4 pacienti z 553),
- bolesť v mieste podania (0,2 %; 1 pacient z 553).

Ďalšie nežiaduce reakcie boli menej časté, mali miernu intenzitu a krátke trvanie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách sa hodnotil výskyt nižšie uvedených nežiaducich reakcií u 553 subjektov vo veku 18 rokov a starších, ktorí dostali Lymphoseek. Tieto reakcie časovo nadväzovali na podanie Lymphoseeku a mohli byť zapríčinené inými liekmi podanými pacientom alebo chirurgickými postupmi.

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (frekvenciu výskytu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Triada orgánových systémov (SOC)	Nežiaduca reakcia na liek (ADR)
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté: hyperkalciémia
Poruchy nervového systému	Menej časté: afázia, závraty, bolesť hlavy, parestézia
Poruchy oka	Menej časté: rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté: sínusová tachykardia
Poruchy ciev	Menej časté: návaly tepla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté: nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté: podráždenie kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy	Menej časté: bolesť v končatine, muskuloskeletálna bolesť,

a spojivového tkaniva	bolesť krku, bolesť v čelusti
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté: nutkanie na močenie, polakiúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté: bolesť v prsníkoch
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté: podráždenie v mieste podania, bolesť v mieste podania, pocit horúčavy
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté: bolesť v mieste rezu, seróm, otvorenie rany

Expozícia ionizačnému žiareniu súvisí s indukciou rakoviny a možným vznikom dedičných porúch. Keďže účinná dávka pre dospelého (70 kg) je 1,32 mSv, ak je podaná maximálna odporúčaná rádioaktivita 74 MBq, predpokladá sa, že nežiaduce reakcie sa vyskytnú s nízkou pravdepodobnosťou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Celkové množstvo v injekcii nemá prekročiť 50 mikrogramov tilmanoceptu s celkovou maximálnou rádioaktivitou 74 MBq na dávku. Chronické alebo akútne predávkovanie nie je pravdepodobné vzhľadom na celkové množstvo v injekcii.

Pri dávkovej hladine, ktorá bola 3,7-násobne vyššia ako odporúčaná dávka Lymphoseeku u ľudí alebo 390-násobne vyššia ako predpokladaná humánna expozícia tilmanoceptu u zvierat, sa nepozorovali žiadne klinické následky.

V prípade predávkovania žiarením pri podaní tilmanoceptu sa má znížiť absorbovaná dávka u pacienta, ak je to možné, zvýšeným vylučovaním rádionuklidu z tela častým močením alebo vynútenou diurézou a častým vyprázdňovaním močového mechúra.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diagnostické rádiofarmaká, detekcia nádorov, ATC kód: V09IA09.

Mechanizmus účinku

Lymphoseek je rádiofarmakum zacielené na receptory, ktoré je vytvorené tak, aby rýchlo prechádzalo cez lymfatické cievy. Je zamerané na biologický cieľ a akumuluje a zachytáva sa v primárnych drenážnych lymfatických uzlinách (sentinelových lymfatických uzlinách), ktoré sú kľúčové pre predikciu. Látka tilmanocept sa špecificky viaže na receptorové proteíny viažuce manózu (CD206), ktoré sa nachádzajú na povrchu makrofágov a dendritových buniek. Makrofágy sú prítomné v lymfatických uzlinách vo vysokej koncentrácii.

Tilmanocept je makromolekula pozostávajúca z viacerých jednotiek kyseliny dietylentriamín-pentaoctovej (DTPA) a manózy, pričom každá je synteticky pripojená na dextránovú kostru s molekulovou hmotnosťou 10 kDa. Manóza pôsobí ako substrát pre receptor a DTPA slúži ako chelačné činidlo na značenie technéciom 99mTc. Stredný priemer tilmanoceptu je 7 nm a táto malá molekulárna veľkosť umožňuje lepší prechod do lymfatických kanálov, čo vedie k rýchlemu a konzistentnému klírensu v mieste podania.

Po rekonštitúcii a značení sa Lymphoseek injektuje do tesnej blízkosti nádoru a používa sa pri zobrazovaní na detekciu gama žiarenia pred operáciou spolu so stacionárnou gama kamerou (scintigrafia), jednofotónovou emisnou počítačovou tomografiou (SPECT) alebo SPECT/počítačovou tomografiou

SPECT/CT a/alebo intraoperačne spolu s detekčnou gama sondou na lokalizáciu sentinelových lymfatických uzlín v lymfatickej dráhe drénujúcej nádor.

V štúdiách *in vitro* sa preukázala špecifická a tesná väzba technécium 99mTc tilmanoceptu na ľudské receptory CD206 s afinitou k primárnemu väzbovému miestu s $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. V klinických štúdiách fázy 1 sa približne 0,5 až 1,8 % dávky akumulovalo v drenážnych lymfatických uzlinách prostredníctvom špecifickej väzby po 30 minútach. Väzba technécium 99mTc tilmanoceptu nie je závislá od typu alebo závažnosti nádoru.

Klinická účinnosť

V klinických štúdiách fázy 3 bol technécium 99mTc tilmanocept detegovateľný v sentinelových lymfatických uzlinách do 10 minút. Podľa analýzy vonkajšieho zobrazovania s gama žiarením sa preukázalo, že technécium 99mTc tilmanocept sa zadržiava v rovnakých drenážnych lymfatických uzlinách až 30 hodín. U 100 % pacientov s melanómom, u 100 % pacientov s karcinómom skvamózných buniek na hlave a krku a u 82 % pacientok s karcinómom prsníka sa pred operáciou uskutočnila lymfoscintigrafia. Celková miera zhody medzi lokalizáciou lymfatických uzlín (na základe detekcie rádioaktivity) lymfoscintigrafiou pred operáciou a intraoperačným vyšetrením lymfatických uzlín bola 97,8 % pre všetkých pacientov.

V klinických štúdiách fázy 3 zahŕňajúcich pacientky s karcinómom prsníka mapovaným technécium 99mTc tilmanoceptom aj farbivom živá modrá, technécium 99mTc tilmanocept bol podľa meta-analýzy pevných účinkov lokalizovaný u 99,91 % pacientok s priemerne 2,08 lokalizovanými sentinelovými lymfatickými uzlinami na pacientku. Tieto miery boli významne vyššie ($p < 0,0001$) v porovnaní s meta-analýzou náhodných účinkov vzhľadom na miery lokalizácie z publikovanej literatúry pre koloidné činidlá na mapovanie lymfatického systému používané v európskej klinickej praxi. Podľa meta-analýzy pevných účinkov zahŕňajúcej dve štúdie fázy 3 sa technécium 99mTc tilmanocept lokalizovaný v 99,99 % vyoperovaných lymfatických uzlín zafarbil na modro farbivom živá modrá (zhoda). Alebo farbivo živá modrá lokalizované v 66,96 % vyoperovaných lymfatických uzlín bolo detegované technécium 99mTc tilmanoceptom (reverzná zhoda).

V klinických štúdiách fázy 3 zahŕňajúcich pacientov s melanómom mapovaným technécium 99mTc tilmanoceptom aj farbivom živá modrá, technécium 99mTc tilmanocept bol podľa meta-analýzy pevných účinkov lokalizovaný u 99,89 % pacientov s priemerne 2,30 lokalizovanými sentinelovými lymfatickými uzlinami na pacienta. Tieto miery boli významne vyššie ($p < 0,0001$) v porovnaní s meta-analýzou náhodných účinkov vzhľadom na miery lokalizácie z publikovanej literatúry pre koloidné činidlá na mapovanie lymfatického systému používané v európskej klinickej praxi. Podľa meta-analýzy pevných účinkov zahŕňajúcej dve štúdie fázy 3 sa technécium 99mTc tilmanocept lokalizovaný v 99,99 % vyoperovaných lymfatických uzlín zafarbil na modro farbivom živá modrá (zhoda). Alebo farbivo živá modrá lokalizované v 63,50 % vyoperovaných lymfatických uzlín bolo detegované technécium 99mTc tilmanoceptom (reverzná zhoda).

V jednej klinickej štúdii fázy 3 zahŕňajúcej pacientov s intraorálnym alebo kožným karcinómom skvamózných buniek boli pomocou technécium 99mTc tilmanoceptu lokalizované sentinelové lymfatické uzliny u 97,59 % pacientov, ktorí podstúpili hodnotenie lymfatických uzlín. Vo vzťahu k patologickému stavu súboru lymfatických uzlín po úplnom vyoperovaní lymfatických uzlín bol technécium 99mTc tilmanocept správne lokalizovaný v sentinelových lymfatických uzlinách, ktoré boli prediktívne pre prechovávanie metastatického nádoru u 38 pacientov z 39 pre falošne negatívnu mieru 2,56 %. Celková presnosť technécium 99mTc tilmanoceptu pri identifikácii skutočne pozitívnych a skutočne negatívnych pacientov vo vzťahu k patológii v lokalizovaných lymfatických uzlinách bola 98,80 %.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lymphoseekom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre vizualizáciu lymfatickej drenáže solidných malígnych nádorov na diagnostické účely (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Uskutočnili sa dve klinické skúšania fázy 1 zahŕňajúce pacientky s karcinómom prsníka a jedna štúdia fázy 1 zahŕňajúca pacientov s melanómom. Cieľom týchto štúdií bolo rádiofarmakokinetické hodnotenie Lymphoseeku.

Distribúcia

V jednej štúdii fázy 1 zahŕňajúcej pacientky s karcinómom prsníka sa zistil rýchly klírens (konštanty rýchlosti eliminácie v rozsahu 0,222/h až 0,278/h) testovaného Lymphoseeku v mieste podania vo všetkých troch dávkach (4, 20 a 100 mikrogramov). Absorpcia technécium 99mTc tilmanoceptu v primárnej sentinelovej uzline sa zvýšila v závislosti od dávky ($p = 0,009$): Injekcia Lymphoseeku v dávke 4, 20 a 100 mikrogramov viedla k hladinám technécium 99mTc tilmanoceptu v primárnej sentinelovej uzline (L_{SN}) $0,09 \pm 0,20$ pmólu, $6,53 \pm 2,52$ pmólu a $10,58 \pm 8,43$ pmólu. Percentuálna hodnota injikovanej dávky, ktorá sa dostala do primárnej sentinelovej uzliny (% ID_{SN}) bola $0,05 \% \pm 0,10 \%$ v skupine, ktorá dostala dávku Lymphoseeku 4 mikrogramy, $0,52 \% \pm 0,38 \%$ v skupine, ktorá dostala dávku Lymphoseeku 20 mikrogramov a $0,21 \% \pm 0,17 \%$ v skupine, ktorá dostala dávku Lymphoseeku 100 mikrogramov. Plazmatická percentuálna hodnota ID na gram pre dve dávkové hladiny dosiahla maximum po 4 hodinách; priemerná hodnota pre dávku 4 mikrogramy bola $0,0090 \% / g \pm 0,0048 \% / g$ a pre dávku 100 mikrogramov bola $0,0039 \% / g \pm 0,0046 \% / g$. Pri dávke 20 mikrogramov sa dosiahla maximálna hodnota po 2,5 hodinách s priemerným % ID/g $0,0023 \% / g \pm 0,0005 \% / g$.

V druhej štúdii fázy 1 zahŕňajúcej pacientky s karcinómom prsníka, v ktorej pacientky dostali injekciu Lymphoseeku v dávke 20 mikrogramov, konštanta priemernej rýchlosti eliminácie technécium 99mTc tilmanoceptu bola 0,299/h a polčas lieku v mieste podania bol 2,6 h. Percentuálna hodnota ID_{SN} bola $1,68 \% \pm 1,22 \%$ v skupine, ktorá dostala injekciu 3 hodiny pred operáciou a $1,81 \% \pm 2,19 \%$ v skupine, ktorá dostala injekciu Lymphoseeku 16 hodín pred operáciou.

V štúdii fázy 1 zahŕňajúcej pacientov s melanómom sa Lymphoseek vo všetkých troch testovaných dávkach (20, 100 a 200 mikrogramov) eliminoval z miesta podania, pričom konštanty rýchlosti eliminácie boli v rozsahu 0,227/h až 0,396/h, čo viedlo k polčasu lieku v mieste podania 1,75 až 3,05 h. Absorpcia technécium 99mTc tilmanoceptu v primárnej sentinelovej uzline sa zvýšila v závislosti od dávky: Podanie injekcie Lymphoseeku v dávke 20, 100 a 200 mikrogramov viedlo k hodnotám L_{SN} $5,01 \pm 8,02$ pmólu, $17,5 \pm 13,7$ pmólu a $58,2 \pm 41,2$ pmólu technécium 99mTc tilmanoceptu. Percentuálna hodnota ID_{SN} absorbovaného v primárnej lymfatickej uzline bola 0,50 % pre dávku 20 mikrogramov, 0,35 % pre dávku 100 mikrogramov a 0,58 % pre dávku 200 mikrogramov Lymphoseeku. Plazmatická percentuálna hodnota ID na gram pre dve dávkové hladiny dosiahla maximum po 15 minútach; priemerná hodnota pre dávku 20 mikrogramov bola $0,0104 \% / g \pm 0,0135 \% / g$ a pre dávku 200 mikrogramov bola $0,0065 \% / g \pm 0,0082 \% / g$. Pri dávke 100 mikrogramov sa dosiahla maximálna hodnota po 1 a 2 hodinách s priemernou percentuálnou hodnotou ID/g $0,0018 \% / g \pm 0,001 \% / g$ v každom časovom bode.

Eliminácia

Technécium 99mTc tilmanocept sa vylučuje najmä obličkami. Metabolizmus technécium 99mTc tilmanoceptu sa experimentálne neskúmal. Tilmanocept sa môže metabolizovať v pečeni na jednotlivé molekuly, najmä na dextrán (ktorý sa vylučuje obličkami a/alebo je ďalej metabolizovaný na glukózu), manózu (endogénny cukor) a kyselinu dietyléntriámín-pentaoctovú (ktorá sa vylučuje obličkami). Tak ako v prípade všetkých všeobecných metabolitov, najmä tých, u ktorých hrá merateľnú úlohu vylučovania pečei, technécium 99mTc tilmanocept sa v určitej miere pravdepodobne bude vylučovať aj žľou.

Percentuálna hodnota ID pre pečeň, obličky a močový mechúr vypočítaná zo snímok celého tela u pacientok s karcinómom prsníka po 1, 2,5, a 12 hodinách po podaní bola nižšia ako 2,6 % v každom časovom bode (všetky dávkové hladiny spolu). Percentuálna hodnota ID pre pečeň, obličky a močový mechúr vypočítaná zo snímok celého tela v prípade pacientov s melanómom po 1 a 12 hodinách po podaní bola v rozsahu 1,1 % až 3,1 % po 1 hodine a všetky hodnoty klesli do 12 hodín na menej ako 1 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát trehalózy
glycín (E640)
askorban sodný (E301)
dihydrát chloridu cínatého (E512)
hydroxid sodný (E524)
zriedená kyselina chlorovodíková (E507)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6 a 12.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

18 mesiacov.

Po označení rádioaktívnou látkou

6 hodín. Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajú sa s použitím príslušného tienenia proti žiareniu.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa liek nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie lieku po označení rádioaktívnou látkou, pozri časť 6.3.

Uchovávanie rádiofarmák má byť v súlade s vnútroštátnymi nariadeniami o rádioaktívnych látkach.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

4 ml injekčná liekovka zo skla typu I so zátkou z brómbutylovou gumy uzavretá odlupovacím tesnením. Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mikrogramov tilmanoceptu.

Veľkosť balenia: 5 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné upozornenie

Rádiofarmaká môžu preberať, používať a podávať len oprávnené osoby v stanovených klinických podmienkach. Ich prevzatie, uchovávanie, používanie, prenos a likvidácia podlieha nariadeniam a/alebo príslušným povoleniam príslušnej oficiálnej organizácie.

Rádiofarmaká sa majú pripravovať spôsobom, ktorý zodpovedá požiadavkám na bezpečnosť radiácie a kvality lieku. Musia byť dodržané príslušné aseptické opatrenia.

Obsah injekčnej liekovky je určený len na použitie pri príprave lieku Lymphoseek a jeho označení rádioaktívnou látkou a nie na priame podanie pacientovi bez postupu prípravy pacienta. Každá 50-mikrogramová injekčná liekovka obsahuje dodatočné množstvo zaručujúce, že možno podať 50 mikrogramov tilmanoceptu. Vyžadujesa však pripraviť injekčnú liekovku podľa pokynov a v dávke pre jedného pacienta použiť alikvótnu časť 50 mikrogramov; zvyšná látka po rekonštitúcii a použití sa má zlikvidovať, pozri časť 12.

Pokyny na rekonštitúciu a označenie lieku rádioaktívnou látkou pred podaním, pozri časť 12. Liek označený rádioaktívnou látkou je číry bezfarebný roztok bez viditeľných častíc.

Ak počas prípravy tohto lieku spozorujete, že celistvosť injekčnej liekovky je porušená, liek sa nesmie použiť.

Postup podávania lieku sa má uskutočniť tak, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie lieku a ožiarenie pracovníkov. Je povinné primerané tinenie.

Obsah súpravy pred prípravou podľa pokynov nie je rádioaktívny. Po pridaní technecistanu sodného (^{99m}Tc) sa však musí zachovať primerané tinenie hotového prípravku.

Pri podávaní rádofarmák vzniká riziko vonkajšieho ožiarenia ďalších osôb alebo kontaminácie zapríčinennej vyliatím moču, zvratkov atď. Preto sa musia dodržiavať opatrenia na ochranu pred ožiarением v súlade s vnútroštátnymi nariadeniami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Navidea Biopharmaceuticals Europe Ltd.
Kilminion South
Ballinroad
Dungarvan
Co. Waterford, X35 WP70
Írsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/955/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. septembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11. DOZIMETRIA

Technécium (^{99m}Tc) sa vyrába pomocou ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) generátora a pri emitovaní gama žiarenia s priemernou energiou 140 keV a polčasom 6,02 hodiny sa rozpadá na technécium (^{99m}Tc), ktoré sa vzhľadom na dlhý polčas $2,13 \times 10^5$ rokov môže pokladať za kvázistabilné.

Odhadnutá dávka žiarenia pre niektoré orgány je založená na referenčných hodnotách MIRD a S-hodnotách MIRD a bola vypočítaná z biologických údajov o absorpcii v orgánoch a vylúčení z krvi.

Dávky žiarenia v orgánoch a tkanivách priemerného pacienta (70 kg) na MBq Lymphoseeku značeného rádioaktívnou látkou sú uvedené v tabuľke 1 a tabuľke 2.

Tabuľka 1. Odhadovaná dávka absorbovaná z Lymphoseeku u pacientok s karcinómom prsníka^a

Odhadovaná dávka absorbovaného žiarenia pre karcinóm prsníka, mGy/MBq	
Cieľový orgán	Dospelí
mozog	0,0002
prsník (miesto podania)	0,0897
stena žlčníka	0,0019
stena dolnej časti hrubého čreva	0,0007
tenké črevo	0,0005
žalúdok	0,0010
stena hornej časti hrubého čreva	0,0007
oblička	0,0101
pečeň	0,0018
pľúca	0,0020
sval	0,0005
vaječníky	0,0101
červená dreň	0,0007
kosť	0,0010
slezina	0,0015
semenníky	0,0027
týmus	0,0063
štítna žľaza	0,0048
močový mechúr	0,0032
celé telo (krv) ^b	0,0011
Účinná dávka (E) (muži, mSv/MBq)	0,01600
Účinná dávka (E) (ženy, mSv/MBq)	0,01785

^a Vypočítané z údajov od 18 pacientok s karcinómom prsníka, ktoré dostali štyri peritumorálne injekcie Lymphoseeku v dávke 4, 20 a 100 mikrogramov.

^b Krv predstavuje expozíciu celého tela oddelene od nezávislých meraní iných orgánov a tkanív.

Tabuľka 2. Odhadovaná dávka absorbovaná z Lymphoseeku u pacientov s melanómom^a

Odhadovaná dávka absorbovaného žiarenia pre melanóm, mGy/MBq	
Cieľový orgán	Dospelí s melanómom
mozog	0,0050
prsník (miesto podania)	0,0427
stena žlčníka	0,0038
stena dolnej časti hrubého čreva	0,0031
tenké črevo	0,0032
žalúdok	0,0030
stena hornej časti hrubého čreva	0,0031

oblička	0,0150
pečeň	0,0050
pľúca	0,0032
sval	0,0024
vaječníky	0,0162
červená dreň	0,0027
kosť	0,0047
slezina	0,0032
semenníky	0,0056
týmus	0,0031
štíttna žľaza	0,0025
močový mechúr	0,0076
celé telo (krv) ^b	0,0030
Účinná dávka (E) (muži, mSv/MBq)	0,01094
Účinná dávka (E) (ženy, mSv/MBq)	0,01357

^a Vypočítané z údajov od 18 pacientov s melanómom, ktorí dostali štyri intradermálne injekcie Lymphoseeku v dávke 20, 100 a 200 mikrogramov.

^b Krv predstavuje expozíciu celého tela oddelene od nezávislých meraní iných orgánov a tkanív.

12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Radiačná bezpečnosť – manipulácia s liekom

Pri manipulácii s Lymphoseekom používajte nepremokavé rukavice, účinné tienenie žiarenia a príslušné bezpečnostné opatrenia, aby ste zabránili nadbytočnej expozícii žiareniu u pacienta, pracovníkov, personálu kliniky a ďalších osôb.

Rádiofarmaká majú používať zdravotnícki pracovníci, ktorí sú kvalifikovaní na základe konkrétneho školenia a skúseností s bezpečným používaním a manipuláciou rádionuklidov, alebo sa majú používať pod dohľadom zdravotníckych pracovníkov, ktorých skúsenosti a školenie boli schválené príslušným vládnym orgánom, ktorý má oprávnenie povoľovať používanie rádionuklidov.

Pokyny na značenie tilmanoceptu, prášok 50 mikrogramov v injekčnej liekovke, rádioaktívnou látkou technécium 99mTc

všeobecné aspekty

Zložky injekčnej liekovky v súprave sú sterilné, nepyrogénne a sú určené výlučne na použitie pri príprave Lymphoseeku. Nepodávajte nepripravené zložky injekčnej liekovky v súprave priamo pacientovi.

Počas prípravy a podávania dodržiavajte aseptické postupy.

Počas prípravy a podávania dodržiavajte príslušné opatrenia radiačnej bezpečnosti. Pri použití Lymphoseeku značeného rádioaktívnou látkou používajte tienenie žiarenia, aby ste zabránili expozícii žiareniu.

Použite len eluát z generátora pre technécium 99mTc, ktorý bol predtým eluovaný 8 hodín. Na dosiahnutie najvyššej rádiochemickej čistoty rekonštituujte práve eluovaný eluát z generátora pre technécium 99mTc.

Reakcie označovania technéciom 99mTc závisia od zachovania iónu cínu v redukovanom stave.

Na rekonštitúciu tejto súpravy sa nemá použiť injekcia technecistanu sodného (99mTc) obsahujúca oxidanty. Injekčné liekovky sú utesnené pod dusíkom; vzduch alebo kyslík je pre obsah injekčnej liekovky škodlivý a injekčná liekovka sa preto nemá odzdušňovať.

Lymphoseek, injekčný roztok značený rádioaktívnou látkou, sa má použiť do 6 hodín po rekonštitúcii. Dávka nesmie v čase podania obsahovať nižšiu úroveň rádioaktivity 99mTc, ako je stanovená úroveň,

pre operáciu uskutočnenú v ten istý deň (18,5 MBq) alebo pre operáciu uskutočnenú na nasledujúci deň (74 MBq).

Určenie injekčných objemov

Lymphoseek sa môže pacientovi podať ako jedna injekcia alebo ako viac injekcií. Pred prípravou určte metódu plánovanej injekcie a počet injekcií, ktoré sa použijú pre daného pacienta. Pre každú injekciu pripravte samostatnú injekčnú striekačku. Na základe plánovaného počtu injekčných striekačiek a plánovaného celkového injekčného objemu na pacienta určte (z tabuľky 3 uvedenej nižšie) objem rekonštituovanej injekčnej liekovky s Lymphoseekom značeným rádioaktívnou látkou.

Každá injekčná liekovka obsahujúca Lymphoseek, rekonštituovaná a značená rádioaktívnou látkou, má obsahovať 50 mikrogramov lieku s dodatočným množstvom, ak je liek pripravený podľa pokynov a podávaný tak, ako sa uvádza v tabuľke 3. Dodatočné množstvo je 12,5 mikrogramu, ktoré umožňuje dosiahnuť rádiochemickú čistotu testovania a zaručuje, že možno podať 50 mikrogramov tilmanoceptu. Jednému pacientovi sa nemá podať celý obsah injekčnej liekovky. Liek značený rádioaktívnou látkou sa má použiť do 6 hodín po príprave. Nepoužitý liek zlikvidujte.

Tabuľka 3: Injekcie Lymphoseeku podľa objemu injekcie

Potrebný počet injekcií	Celkový objem, ktorý sa má injikovať	Celkový rekonštituovaný objem v injekčnej liekovke obsahujúcej Lymphoseek
injekcia 1 x 0,1 ml	0,1 ml	0,125 ml
injekcie 5 x 0,1 ml alebo injekcie 2 x 0,25 ml alebo injekcia 1 x 0,5 ml	0,5 ml	0,625 ml
injekcie 5 x 0,2 ml alebo injekcie 4 x 0,25 ml alebo injekcie 2 x 0,5 ml	1,0 ml	1,25 ml

Spôsob podávania

Príprava roztoku Lymphoseeku značeného rádioaktívnou látkou na injekciu zo súpravy sa vykonáva pomocou nasledujúceho aseptického postupu:

- Pred značením rádioaktívnou látkou skontrolujte injekčnú liekovku obsahujúcu prášok tilmanoceptu, či nie je poškodená. Liek nepoužívajte, ak sa zdá, že celistvosť injekčnej liekovky je porušená.
- Na značenie rádioaktívnou látkou použite roztok technecianu sodného (^{99m}Tc) z generátora pre technécium ^{99m}Tc do 8 hodín po elúcii.
- Injekčnú liekovku obsahujúcu prášok tilmanoceptu neodvzdušňujte pred značením alebo počas značovania rádioaktívnou látkou.
- Pomocou sterilnej injekčnej striekačky asepticky odoberte približne 23,1 MBq alebo 92,5 MBq roztoku technecianu sodného (^{99m}Tc) v objeme asi 0,125 ml (pre objem rekonštituovanej injekčnej liekovky 0,125 ml) alebo v objeme asi 0,5 ml (pre objem rekonštituovanej injekčnej liekovky 0,625 ml alebo 1,25 ml). Otestujte injekčnú striekačku na rádioaktivitu technécia ^{99m}Tc v kalibrátore dávky.
- Pred značením rádioaktívnou látkou zaznamenajte na určené miesto na štítku injekčnej liekovky s rádioaktívnym liekom množstvo rádioaktivity, objem rekonštituovanej injekčnej liekovky, dátum a čas, čas expirácie a číslo šarže a štítko nalepte na injekčnú liekovku s práškom tilmanoceptu. Injekčnú liekovku umiestnite pod radiačný štít a septum vydezinfikujte alkoholom.
- Do injekčnej liekovky s práškom tilmanoceptu pridajte za aseptických podmienok roztok technecianu sodného (^{99m}Tc) (z kroku „d“ uvedeného vyššie). Odoberte rovnaký objem plynu v hornej časti bez vytiahnutia ihly. Neodvzdušňujte.
- Vytiahnite ihlu, injekčnú liekovku jemne vírte, aby sa obsah premiešal a potom ju nechajte pri izbovej teplote stáť najmenej 15 minút.
- K lieku značenému rádioaktívnou látkou v injekčnej liekovke s práškom tilmanoceptu pridajte za aseptických podmienok sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ak je to potrebné, aby ste doplnili objem rekonštituovanej injekčnej liekovky 0,125 ml, 0,625 ml alebo 1,25 ml pred

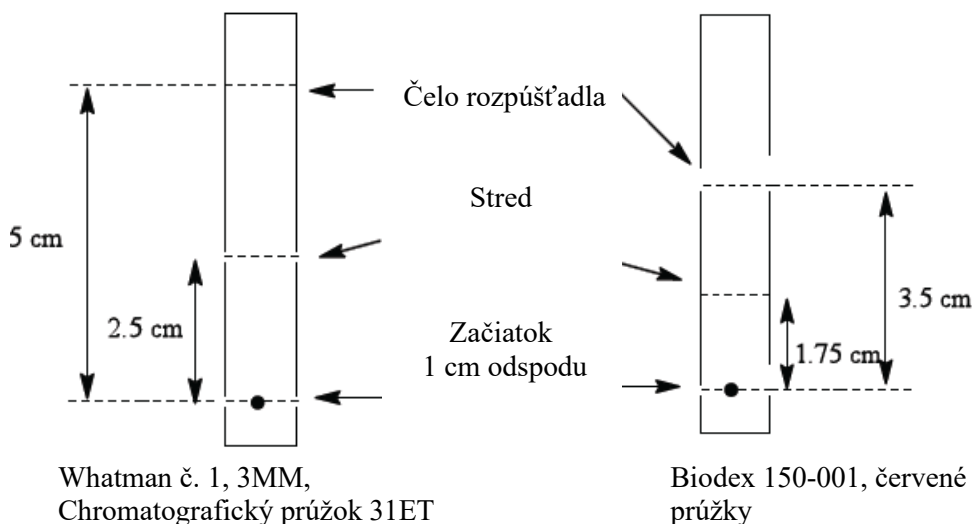
naplnením dávky pre pacienta do injekčnej striekačky (striekačiek). Na normalizovanie tlaku odoberte rovnaký objem plynu v hornej časti.

- Otestujte injekčnú liekovku značenú rádioaktívnou látkou na celkovú rádioaktivitu pomocou kalibrátora dávky. Na štítok štítu, ktorý je súčasťou súpravy, zaznamenajte koncentráciu rádioaktivity technécia ^{99m}Tc , celkový objem, čas a dátum testovania, čas expirácie a číslo šarže. Štítok nalepte na štít.
- Stanovte rádiochemickú čistotu lieku značeného rádioaktívnou látkou, ako sa uvádza nižšie.
- Odoberte potrebný objem lieku značeného rádioaktívnou látkou do príslušného počtu injekčných striekačiek. Otestujte injekčnú striekačku (striekačky) v kalibrátore dávky. Na štítok injekčnej striekačky zaznamenajte množstvo rádioaktivity, dátum a čas testovania, objem a čas expirácie (ktorý nemá prekročiť 6 hodín od času prípravy) a štítok nalepte na injekčnú striekačku (striekačky).
- Liek značený rádioaktívnou látkou uchovávajte pod štítom. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Spotrebujte do času expirácie uvedenom na štítku.

Stanovenie rádiochemickej čistoty Lymphoseeku značeného rádioaktívnou látkou

Stanovte rádiochemickú čistotu Lymphoseeku značeného rádioaktívnou látkou instantnou tenkovrstvovou chromatografiou (ITLC) s použitím papiera Whatman č. 1, 3MM, 31ET Chr alebo Biodex 150-001, červené prúžky (celulóзовý chromatografický papier) pomocou nasledujúcej metódy:

- Označte ceruzkou na chromatografickom papieri líniu začiatku, stred a čela rozpúšťadla, ako je uvedené nižšie:



- Kvapnite malú kvapku (3 – 10 mikrolitrov) lieku značeného rádioaktívnou látkou do stredy na líniu začiatku na chromatografickom prúžku.
- Umiestnite prúžok do chromatografickej komory obsahujúcej 1 ml acetónu ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Umožnite, aby rozpúšťadlo migrovalo k čelu rozpúšťadla (5 cm odspodu Whatmanových prúžkov a 3,5 cm pre prúžok Biodex). Vyberte prúžok z komory, nechajte ho vyschnúť a v polovici prestrihnite. Na každej polovici prúžku odmerajte rádioaktivitu príslušným prístrojom na meranie rádioaktivity (kalibrátor dávky alebo multikanálový analyzátor).
- Vypočítajte percento rádiochemickej čistoty (% RCP) nasledovne:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Rádioaktivita v dolnej polovici}}{\text{Rádioaktivita v dolnej polovici} + \text{rádioaktivita v hornej polovici}} \times 100$$

- Nepoužívajte Lymphoseek označený rádioaktívnou látkou, ak je rádiochemická čistota nižšia ako 90 %.

Získavanie snímok/mapovanie sentinelových lymfatických uzlín

Použitia u dospelých s karcinómom prsníka, melanómom a karcinómom skvamózných buniek v ústnej dutine:

- V klinických štúdiách pacienti dostali Lymphoseek až 30 hodín pred operáciou. Na identifikáciu sentinelových lymfatických uzlín lokalizáciou technécia ^{99m}Tc bol použitý ručný gama čítač (ktorý predstavuje akákoľvek ručná sonda na detekciu gama žiarenia). V klinických štúdiách s Lymphoseekom skúšajúci štúdie použili prahové pravidlo pre pozitívnu lokalizáciu technécia ^{99m}Tc , ktorá bola odhadnutá pomocou rádioaktivity pozadia plus tri štandardné odchýlky od priemernej úrovne rádioaktivity pozadia (t. j. *pravidlo tri sigma*, čo predstavuje > 99,7 % pravdepodobného rozdielu oproti pozadiu) [pozri tabuľku 4]. Rádioaktivita pozadia bola zvyčajne stanovená z tkaniva, ktoré bolo od miesta podania vzdialené najmenej 20 centimetrov.

Tabuľka 4: Príklad prahového pravidla tri sigma

Rádioaktivita pozadia ^a	Prahová hodnota tri sigma
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Priemer troch 2-sekundových signálov alebo jedného 10-sekundového signálu

- Všetky činidlá na mapovanie lymfatického systému využívajú na distribúciu prvky lymfatického systému. Zobrazovanie a detekcia sentinelových lymfatických uzlín pomocou Lymphoseeku závisia od zacielenia na špecifické molekuly a naviazania na retikuloendoteliálne bunky v lymfatických uzlinách. Deformácia štruktúry a zmena funkcie základného lymfatického systému predchádzajúcou rozsiahlou operáciou, ožarovaním alebo metastatickým ochorením môže viesť k zníženej lokalizácii lieku Lymphoseek v lymfatických uzlinách. Miera lokalizácie (percento všetkých pacientov najmenej s jednou horúcou uzlinou) a stupeň lokalizácie (priemerný počet horúcich uzlín na pacienta) pri použití lieku Lymphoseek na základe klinických štúdií nezávisí od metódy podania injekcie rádiofarmaka. Použitie Lymphoseeku je určené na doplnenie palpačného a vizuálneho vyšetrenia a iných postupov dôležitých na lokalizáciu lymfatických uzlín. Intraoperačné mapovanie lymfatického systému detekciou gama žiarenia sa môže začať už 15 minút po podaní injekcie a do 30 hodín (pri operácii na nasledujúci deň) po podaní Lymphoseeku.
- Po podaní injekcie Lymphoseeku sa môže uskutočniť vonkajšie zobrazovanie detekciou gama žiarenia. Odporúčaný čas predoperačného zobrazovania je 15 minút po podaní injekcie, ale môže sa začať už po 10 minútach. Účinné predoperačné zobrazovacie postupy zahŕňajú planárnu scintigrafiu s použitím gama kamery, SPECT a SPECT/CT. Hoci tieto postupy dopĺňajú intraoperačné vyšetrenie gama sondou, takto získané snímky sa nemajú považovať za náhradu hĺbkového a dôkladného intraoperačného vyšetrenia ručnou gama sondou na detekciu žiarenia.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holandsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (DRR) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší obal

1. NÁZOV LIEKU

Lymphoseek 50 mikrogramov súprava pre rádiofarmakum
tilmanocept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mikrogramov tilmanoceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
dihydrát trehalózy
glycín (E640)
askorban sodný (E301)
dihydrát chloridu cínatého (E512)
hydroxid sodný (E524)
zriedená kyselina chlorovodíková (E507)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Súprava pre rádiofarmakum

5 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
V tomto balení sú uvedené pokyny na rekonštitúciu lieku a značenie rádioaktívnou látkou.
Na injekciu po označení rádioaktívnou látkou.
Intradermálne a subkutánne použitie, použitie do nádoru alebo do okolia nádoru po označení rádioaktívnou látkou technecistanom sodným (^{99m}Tc).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Roztok značený rádioaktívnou látkou sa môže použiť do 6 hodín, ak sa uchováva pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajújte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Navidea Biopharmaceuticals Europe Ltd.
Kilminion South
Ballinroad
Dungarvan
Co. Waterford, X35 WP70
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/955/001 5 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnej liekovke

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Lymphoseek 50 mikrogramov súprava pre rádiofarmakum
tilmanocept

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na injekciu po značení rádioaktívnou látkou technecistanom sodným (^{99m}Tc).

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Obsahuje dodatočné množstvo.

Navidea.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Označenie na štíte sa má aplikovať po označení rádioaktívnou látkou

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Lymphoseek 50 mikrogramov injekčný roztok
technécium (^{99m}Tc) tilmanocept

Intradermálne a subkutánne použitie, použitie do nádoru alebo do okolia nádoru.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na injekciu

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Spotrebujte do 6 mesiacov po značení rádioaktívnou látkou.

EXP _____ Čas/dátum

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Celková rádioaktivita: _____ MBq

Celkový objem: _____ ml

Čas kalibrácie: _____ Čas/dátum

6. INÉ

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C

Obsahuje dodatočné množstvo.



B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lymphoseek 50 mikrogramov súprava pre rádiofarmakum tilmanocept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu, ktorý bude dohliadať na tento postup.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lymphoseek a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lymphoseek
3. Ako užívať Lymphoseek
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lymphoseek
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lymphoseek a na čo sa používa

Tento liek je určený len na diagnostické použitie u dospelých pacientov. To znamená, že liek sa používa pri karcinóme prsníka, pri melanóme alebo karcinómoch ústnej dutiny na získanie informácií o vašom ochorení. Tento liek nelieči vaše ochorenie.

Prášok v injekčnej liekovke, ktorá obsahuje tilmanocept, sa pred použitím zmieša s rádioaktívnym liekom, ktorý sa nazýva technecistan sodný (ktorý obsahuje ^{99m}Tc), aby sa vytvorila látka, ktorá sa nazýva technécium (^{99m}Tc) tilmanocept.

Keďže technécium (^{99m}Tc) tilmanocept obsahuje malé množstvo rádioaktivity, môže zviditeľniť oblasti tela počas testovania, čo lekárom pomôže zistiť, či sa karcinóm rozšíril na miesta, ktoré sa nazývajú lymfatické uzliny, ktoré sa nachádzajú v blízkosti nádorov. Lymfatické uzliny, ktoré sa nachádzajú najbližšie k nádoru, sa nazývajú sentinelové lymfatické uzliny. Rakovinové bunky sa najpravdepodobnejšie budú šíriť to týchto lymfatických uzlín. Ak sa pomocou Lymphoseeku identifikovali sentinelové lymfatické uzliny, tieto uzliny môžu byť vyoperované a skontrolované, aby sa zistilo, či neobsahujú rakovinové bunky. Lymphoseek vyhľadáva lymfatické uzliny a môže sa identifikovať pomocou špeciálnej kamery alebo detektora.

Použitie Lymphoseeku zahŕňa vystavenie rádioaktivity v malom množstve. Váš lekár a lekár špecializovaný na nukleárnu medicínu usúdia, že klinický prínos postupu, v ktorom je použité rádiofarmakum, prevyšuje riziko vyplývajúce zo žiarenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lymphoseek

Lymphoseek vám nesmie byť podaný

Ak ste alergický na tilmanocept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na ktorúkoľvek zo zložiek lieku značeného rádioaktívnou látkou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný Lymphoseek, obráťte sa na lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu:

- ak sa u vás po predchádzajúcom podaní Lymphoseeku vyskytli akékoľvek prejavy alergickej reakcie (uvedené v časti 4),

- ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou (ochorenie obličiek alebo pečene).

Deti a dospelí

Tento liek nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, keďže sa neskúmal v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Lymphoseek

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi špecializovanému na nukleárnu medicínu. To sa týka aj liekov dostupných bez lekárskeho predpisu a rastlinných liekov.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom špecializovaným na nukleárnu medicínu predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Ak je možné, že ste tehotná, ak ste nedostali menštruáciu alebo ak dojčíte, musíte o tom informovať lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu pred podaním Lymphoseeku.

Ak máte pochybnosti, je dôležité obrátiť sa na lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu, ktorý bude dozeráť na postup.

Ak ste tehotná, lekár špecializovaný na nukleárnu medicínu vám podá tento liek počas gravidity len v prípade, ak sa predpokladá, že prínos prevýši riziká.

Ak dojčíte, materské mlieko získané do 24 hodín po podaní Lymphoseeku sa má zlikvidovať. Opýtajte sa lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu, kedy môžete znova začať dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Lymphoseek ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Váš lekár a lekár špecializovaný na nukleárnu medicínu vám povedia, kedy je po vašej operácii bezpečné viesť vozidlá.

Lymphoseek obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Lymphoseek

Tento liek je určený len na použitie v nemocnici.

Použitie, manipulácia a likvidácia rádiofarmák sa riadi prísnymi zákonmi. Lymphoseek sa bude používať iba v špeciálnych kontrolovaných priestoroch. S týmto liekom budú manipulovať a podávať ho iba osoby, ktoré sú zaškolené na bezpečné používanie lieku. Tieto osoby budú venovať mimoriadnu pozornosť bezpečnému použitiu tohto lieku a budú vás informovať o postupe.

Lekár špecializovaný na nukleárnu medicínu, ktorý dohliada na postup, rozhodne o množstve Lymphoseeku, ktoré sa použije vo vašom prípade. Bude to najmenšie množstvo potrebné na získanie potrebných informácií.

Množstvo, ktoré má byť podané a ktoré sa zvyčajne odporúča pre dospelého, je v rozsahu od 18,5 do 74 MBq (megabecquerel je jednotka, ktorá sa používa na vyjadrenie rádioaktivity).

Dávka sa môže rozdeliť na menšie množstvá. To znamená, že lekár môže podať do oblasti okolo nádoru viac ako jednu injekciu.

Pred podaním Lymphoseeku

Dodržajte pokyny svojho lekára alebo lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu.

Podávanie Lymphoseeku a vykonávanie zákroku

Lymphoseek sa podáva injekciou pod kožu, pod bradavku alebo do okolia nádoru. Miesto závisí od typu nádoru.

Lymphoseek sa podáva deň pred zákrokom alebo v deň zákroku.

Trvanie zákroku

Lekár špecializovaný na nukleárnu medicínu vás bude informovať o zvyčajnom trvaní zákroku.

Lekár špecializovaný na nukleárnu medicínu používa na vyhľadanie Lymphoseeku špeciálnu kameru. Chirurg využíva získané snímky, aby zistil, kde sa nachádzajú sentinelové lymfatické uzliny. Chirurg tiež použije prístroj, ktorý vyhľadá časť lieku obsahujúcu ^{99m}Tc . ^{99m}Tc chirurgovi ukáže, kde sa sentinelové lymfatické uzliny nachádzajú.

Ak sa nájde sentinelová lymfatická uzlina, chirurg ju vyoperuje. Ak sa nájde viac ako jedna sentinelová lymfatická uzlina, budú vyoperované aj tieto uzliny. Sentinelové lymfatické uzliny sa potom skontrolujú, aby sa zistilo, či sa do nich rozšírili rakovinové bunky.

Čo robiť po podaní Lymphoseeku

Lekár špecializovaný na nukleárnu medicínu vás bude informovať, ak musíte po podaní tohto lieku uskutočniť nejaké osobitné opatrenia. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára.

Ak dostanete viac Lymphoseeku, ako máte

Predávkovanie je nepravdepodobné, keďže dostanete špeciálne odmerané množstvo Lymphoseeku, ktoré dôkladne skontroluje lekár dohliadajúci na postup. V prípade predávkovania však dostanete príslušnú liečbu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára špecializovaného na nukleárnu medicínu, ktorý dohliada na postup.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri použití tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Menej časté (môžu postihnúť až 1 osobu zo 100):

- podráždenie alebo bolesť v mieste podania injekcie (vrátane prsníka a kože),
- bolesť v rane, otvorenie rany alebo hromadenie tekutiny v mieste operácie,
- pocit nevoľnosti (nauzea) alebo závraty,
- rozmazané videnie,
- problémy s rečou,
- bolesť hlavy,
- zvýšený srdcový pulz,
- časté močenie alebo nutkanie na močenie,
- pocit horúčavy, pocit pichania alebo brnenia, alebo bolesť v končatine, ramene, krku alebo čelusti,
- návaly tepla,
- vysoká hladina vápnika v krvi.

Toto rádiofarmakum obsahuje malé množstvo ionizačného žiarenia súvisiaceho s veľmi nízkym rizikom rakoviny a dedičných abnormalít.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa

týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené Prilohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lymphoseek

Tento liek nemusíte uchovávať. Za uchovávanie tohto lieku vo vhodných priestoroch zodpovedá špecialista. Rádiofarmaká sa musia uchovávať v súlade s vnútroštátnymi nariadeniami o rádioaktívnych látkach.

Nasledujúca informácia je určená len pre špecialistu.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a označení obalu po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Roztok značený rádioaktívnou látkou je stabilný do 6 hodín pri maximálnej teplote 25 °C.

Liek značený rádioaktívnou látkou je číry bezfarebný roztok bez viditeľných častíc. Nepoužívajte, ak ste spozorovali častice a/alebo zmenu zafarbenia.

Likvidácia rádiofarmák sa má vykonávať v súlade s vnútroštátnymi nariadeniami o rádioaktívnych látkach. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lymphoseek obsahuje

- Liečivo je tilmanocept. Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mikrogramov tilmanoceptu.
- Ďalšie zložky sú dihydrát trehalózy, glycín (E640), askorban sodný (E301), dihydrát chloridu cínateho, hydroxid sodný (E524) a riedená kyselina chlorovodíková (E507).

Ako vyzerá Lymphoseek a obsah balenia

Prášok v injekčnej liekovke sa pred použitím zmieša s ďalším liekom, ktorý sa nazýva technecistanu sodný, aby sa vytvorila látka, ktorá sa nazýva technécium (^{99m}Tc) tilmanocept.

Veľkosti balenia

Sklenené injekčné liekovky sa dodávajú v škatuľke obsahujúcej 5 injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Navidea Biopharmaceuticals Europe Ltd.
Kilminion South
Ballinroad
Dungarvan
Co. Waterford, X35 WP70
Írsko

Výrobca

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holandsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Úplný súhrn charakteristických vlastností Lymphoseeku je k dispozícii ako odnímateľná časť na konci tlačenej písomnej informácie pre používateľa v balení lieku a jeho cieľom je poskytnúť zdravotníckym pracovníkom ďalšie odborné a praktické informácie o podávaní a použití tohto rádiofarmaka.

Prečítajte si súhrn charakteristických vlastností lieku [súhrn charakteristických vlastností lieku má byť vložený v škatuľke].