

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lymphoseek 50 mikrogramov komplet za pripravo radiofarmaka

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 mikrogramov tilmanocepta.

Radionuklid ni del kompleta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

komplet za pripravo radiofarmaka

Viala vsebuje sterilni, apirogeni, bel do umazano bel liofilizirani prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Radiološko označeno zdravilo Lymphoseek je indicirano za slikanje in medoperacijsko zaznavanje varovalnih bezgavk, v katere odtekaajo maligne celice primarnega tumorja pri odraslih bolnikih z rakom dojke, melanomom ali lokaliziranim skvamoznim karcinomom ustne votline.

Zunanje slikanje in medoperacijska ocena se lahko opravita z uporabo naprave za zaznavanje žarkov gama.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo je namenjeno samo za bolnišnično uporabo.

Zdravilo smejo uporabljati samo usposobljeni zdravstveni delavci s tehničnim znanjem o izvajanju in interpretaciji postopkov za mapiranje varovalnih bezgavk.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 50 mikrogramov tilmanocepta, radiološko označenega s tehnejem Tc^{99m} pri 18,5 MBq za kirurški poseg v istem dnevu ali 74 MBq za kirurški poseg naslednji dan. Odmerek 50 mikrogramov se ne sme prilagajati glede na razlike v telesni masi. Skupna injicirana količina ne sme preseči 50 mikrogramov tilmanocepta s skupno največjo radioaktivnostjo 74 MBq na odmerek.

Priporočen najmanjši čas slikanja je 15 minut po injiciranju. Medoperacijsko mapiranje bezgavk se lahko začne že 15 minut po injiciranju.

Bolniki, pri katerih načrtujejo kirurški poseg isti dan, bodo prejeli zdravilo, radiološko označeno s tehnejem Tc^{99m} , z aktivnostjo 18,5 MBq. Injiciranje je treba opraviti v 15 urah pred načrtovanim kirurškim posegom in medoperacijskim zaznavanjem.

Bolniki, pri katerih načrtujejo kirurški poseg dan po injiciranju, bodo prejeli zdravilo, radiološko označeno s tehnejem Tc^{99m} , z aktivnostjo 74 MBq. Injiciranje je treba opraviti v 30 urah pred načrtovanim kirurškim posegom in medoperacijskim zaznavanjem.

Posebne populacije

Jetrna ali ledvična okvara

Pri teh bolnikih obstaja možnost povečane izpostavljenosti sevanju, zato je treba skrbno pretehtati količino aktivnosti, ki jo bo prejel tak bolnik. Odmerek sevanja pri bolniku ne bo presegel 2,28 mSv, tudi če v telesu ostane celoten odmerek 74 MBq.

Izčrpnih študij o razponih in prilagajanju odmerka zdravila pri normalnih in posebnih populacijah niso izvedli. Farmakokinetike s tehnejem Tc^{99m} označenega tilmanocepta niso določili pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

Starejše bolnike, stare 65 let ali več (32 %), so ocenili v kliničnih študijah; ugotovili niso nobenih težav z varnostjo. Prilagajanje glede na starost ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lymphoseek pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Preden se zdravilo da bolniku, ga je treba radiološko označiti. Radiološko označeno zdravilo je prozorna brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.

Po radiološki označbi se lahko uporabi za intradermalno, subkutano, intratumorno ali peritumorno injiciranje.

Pri melanomu je uporaba intradermalna v obliki enkratnega ali večkratnega ločenega injiciranja.

Pri raku dojke je uporaba intradermalna ali subareolarna (enkratno ali večkratno ločeno injiciranje) ali peritumorna (večkratno ločeno injiciranje).

Pri skvamoznem karcinomu ustne votline je uporaba peritumorna (večkratno ločeno injiciranje).

Ena viala 50 mikrogramov vsebuje dodatno čezmerno količino, kar zagotavlja, da se bo dalo 50 mikrogramov tilmanocepta. Vendar je treba vialo pripraviti skladno z navodili in za enkratni odmerek pri bolniku uporabiti alikvot s 50 mikrogrami.

Posamezne prostornine injiciranja ne smejo preseči 0,5 ml in ne smejo biti manjše od 0,1 ml. Skupna prostornina injiciranja ne sme biti večja od 1,0 ml in ne manjša od 0,1 ml. Redčenje zdravila v prostornini, večji od 1,0 ml, bi lahko vplivalo na porazdelitev zdravila Lymphoseek *in vivo*.

Za navodila glede priprave in nadzora radiokemijske čistote radiofarmaka glejte poglavje 12.

Za navodila glede priprave bolnika glejte poglavje 4.4.

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali katero koli sestavino radiološko označenega izdelka.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Potencial za preobčutljivost ali anafilaktične reakcije

Vedno je treba upoštevati možnost preobčutljivosti, vključno s hudimi smrtno nevarnimi anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami.

Če se pojavi preobčutljivost ali anafilaktična reakcija, je treba uporabo zdravila nemudoma prekiniti in po potrebi uvesti intravensko zdravljenje. Za takojšnje ukrepanje v nujnih primerih morajo biti vedno takoj na razpolago potrebna zdravila in oprema, kot sta endotrahealni tubus in ventilator.

Presoja razmerja med tveganji in koristmi pri posameznem bolniku

Pri vsakem bolniku je treba izpostavljenost sevanju upravičiti z verjetno koristjo. V vsakem primeru je treba uporabiti čim manjšo aktivnost, ki še omogoča pridobivanje potrebnih diagnostičnih podatkov.

Ledvična in jetrna okvara

Pri teh bolnikih obstaja možnost povečane izpostavljenosti sevanju, zato je treba skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi. Ocenjeni odmerek sevanja pri bolniku ne bo presegel 2,28 mSv, tudi če v telesu ostane celoten odmerek 74 MBq (glejte poglavje 4.2).

Priprava bolnika

Bolnik mora biti pred začetkom preiskave dobro hidriran, saj bo pogosto uriniranje v prvih urah po preiskavi zmanjšalo izpostavljenost bolnika sevanju.

Posebna opozorila

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Previdnostni ukrepi, povezani z nevarnostjo za okolje, glejte poglavje 6.6.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dodajanje zelo velikih prostornin sledilcev ali drugih snovi za injiciranje kmalu po injiciranju zdravila Lymphoseek ali v bližino njegovega injiciranja bi lahko vplivalo na porazdelitev zdravila Lymphoseek *in vivo*. Dodatni sledilci se ne smejo injicirati v 30 minutah po uporabi zdravila Lymphoseek.

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Kadar se načrtuje dajanje radiofarmakov ženski v rodni dobi, je pomembno ugotoviti, ali je ženska morda noseča. Pri vsaki ženski, ki ni dobila menstruacije, je treba domnevati, da je noseča, dokler se ne dokaže nasprotno. Če obstaja dvom glede nosečnosti (če je ženski izostala menstruacija, je njena menstruacija zelo neredna ipd.), je treba bolnici ponuditi alternativne tehnike, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja (če so na voljo).

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Lymphoseek pri nosečnicah ni. Izvedli niso nobenih študij vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih, zato ni znano, ali lahko zdravilo Lymphoseek poškoduje plod, kadar se uporabi pri nosečnicah.

Sevanje pri radionuklidnih postopkih pri nosečnicah učinkuje tudi na plod. Med nosečnostjo je zato treba izvajati samo nujne preiskave, pri katerih je verjetna korist precej večja od tveganja za mater in plod.

Dojenje

Ni znano, ali se s tehnecijem Tc^{99m} označen tilmanocept izloča v materino mleko.

Pred uporabo radiofarmakov pri doječi materi je treba razmisliti o zamiku uporabe radionuklida, dokler mati ne neha dojit, in o najustreznejši izbiri radiofarmakov, pri čemer je treba upoštevati izločanje aktivnosti sevanja v materino mleko. Če je uporaba nujna, je treba dojenje po injiciranju prekiniti za 24 ur, izločeno mleko pa zavreči.

Plodnost

Študij zdravila Lymphoseek na živalih niso izvedli.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lymphoseek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8. Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih s 553 bolniki sta bila najpogostejša neželena učinka:

- draženje na mestu injiciranja (0,7 %; 4 bolniki od 553),
- bolečina na mestu injiciranja (0,2 %; 1 bolnik od 553).

Drugi neželeni učinki so bili občasni, blagi in kratkotrajni.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov so ocenili v kliničnih študijah pri 553 bolnikih, starih 18 let in več, ki so prejeli zdravilo Lymphoseek. Ti neželeni učinki so bili glede na čas pojava povezani z zdravilom Lymphoseek, vendar so lahko posledica drugih zdravil, ki se dajejo bolnikom, ali kirurških posegov.

Neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih študijah, so naštetih spodaj po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznan (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinek zdravila
Presnovne in prehranske motnje	Občasni: hiperkalcemija
Bolezni živčevja	Občasni: afazija, omotica, glavobol, parestezija
Očesne bolezni	Občasni: zamegljen vid
Srčne bolezni	Občasni: sinusna tahikardija
Žilne bolezni	Občasni: zardevanje
Bolezni prebavil	Občasni: navzea
Bolezni kože in podkožja	Občasni: draženje kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni: bolečina v okončini, mišično-skeletna bolečina, bolečina v vratu, bolečina v čeljusti
Bolezni sečil	Občasni: močna nuja po uriniranju, polakisurija
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni: bolečina v dojki

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni: draženje na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, občutek vročice
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Občasni: bolečina na mestu incizije, serom, dehiscenca rane

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z nastankom raka in možnostjo razvoja dednih okvar. Ker je učinkoviti odmerek za odrasle (70 kg) 1,32 mSv, kadar je največja priporočena aktivnost 74 MBq, je verjetnost pojava teh neželenih učinkov majhna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9. Preveliko odmerjanje

Skupna injicirana količina ne sme preseči 50 mikrogramov tilmanocepta s skupno največjo radioaktivnostjo 74 MBq na odmerek. Glede na skupni injicirani odmerek ni verjetno, da bo prišlo do kroničnega ali akutnega prevelikega odmerjanja.

Pri odmerkih, 3,7-krat večjih od priporočenega odmerka zdravila Lymphoseek pri človeku ali 390-krat večjih od pričakovane izpostavljenosti človeka tilmanoceptu pri živalih, niso opazili nobenega kliničnega odziva.

V primeru uporabe prevelikega odmerka sevanja s tilmanoceptom je treba absorbirani odmerek zmanjšati, kadar je to mogoče, tako da se poveča izločanje radionuklida iz telesa s pogostim uriniranjem ali forsirano diurezo in pogostim praznjenjem mehurja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: radiodiagnostiki, radiodiagnostiki za tumorje, oznaka ATC: V09IA09.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Lymphoseek je radiofarmak, usmerjen na receptorje in zasnovan za hitro prehajanje skozi limfne žile; je biološko usmerjen na primarne ključne napovedne drenažne bezgavke (varovalne bezgavke) in se nakopiči ter zadrži v njih. Učinkovina, tilmanocept, se specifično veže na receptorske proteine (CD206), ki vežejo manozo in so na površini makrofagov in dendritičnih celic. Koncentracije makrofagov v bezgavkah so velike.

Tilmanocept je makromolekula, sestavljena iz več enot dietilentriaminpentaocetne kisline (diethylenetriaminepentaacetic acid – DTPA) in manoze, ki so sintetično pripete na glavno verigo iz dekstrana 10 kDa. Manozna deluje kot substrat za receptor, DTPA pa je kelator za označevanje s tehnejem Tc^{99m} . Povprečni premer tilmanocepta je 7 nm. Ta majhna velikost molekule omogoča pospešen prehod v limfne kanale, kar povzroči hiter in enakomeren očistek na mestu injiciranja.

Po rekonstituciji in označevanju je treba zdravilo Lymphoseek injicirati v bližini tumorja, kar mora spremljati predoperacijsko slikanje z žarki gama v kombinaciji s stacionarno kamero gama (scintigrafijo), računalniško podprto scintigrafsko tomografijo s sevalci gama (single photon emission computed tomography – SPECT) ali SPECT/računalniško tomografijo SPECT/CT in/ali medoperacijsko slikanje v kombinaciji s sondo gama za določanje mesta varovalnih bezgavk v limfnem žilju, v katere odtekaajo maligne celice tumorja.

V študijah *in vitro* so pokazali, da se s tehnejem Tc^{99m} označen tilmanocept specifično in močno veže na humane receptorje CD206, pri čemer je primarna afiniteta na mestu vezave $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. V kliničnih študijah 1. faze se je s specifično vezavo po 30 minutah približno 0,5 do 1,8 % odmerka nakopičilo v drenažnih bezgavkah. Vezava s tehnejem Tc^{99m} označenega tilmanocepta ni odvisna od vrste ali resnosti tumorja.

Klinična učinkovitost

V kliničnih študijah 3. faze je bilo mogoče s tehnejem Tc^{99m} označen tilmanocept v varovalnih bezgavkah zaznati v 10 minutah. V analizi zunanjšega slikanja gama so pokazali, da vezani, s tehnejem Tc^{99m} označeni tilmanocept v istih drenažnih bezgavkah ostane do 30 ur. Predoperacijsko limfoscintigrafijo so opravili pri 100 % bolnikov z melanomom, 100 % bolnikov s skvamoznim karcinomom glave in vratu ter 82 % bolnic z rakom dojke. Splošni delež skladnosti pri določanju mesta bezgavk (kar se je določilo radiološko) s predoperacijsko limfoscintigrafijo in medoperacijski preiskavi bezgavk je bil pri vseh bolnikih 97,8-odstoten.

V kliničnih študijah 3. faze pri bolnicah z rakom dojke, pri katerih so opravili mapiranje s tilmanoceptom, označenim s tehnejem Tc^{99m} , in vitalnim modrim barvilom, so v metaanalizi fiksnih učinkov pri tilmanoceptu, označenem s tehnejem Tc^{99m} , pri 99,91 % bolnicah odkrili povprečno 2,08 lokalizirane varovalne bezgavke na bolnico. Ti deleži so bili pomembno večji ($p < 0,0001$) v primerjavi z metaanalizo deležev lokalizacije z naključnimi učinki iz objavljene literature za koloide za mapiranje bezgavk, kot se uporabljajo v evropski klinični praksi. V metaanalizi fiksnih učinkov dveh študij 3. faze je s tehnejem Tc^{99m} označeni tilmanocept lokaliziralo 99,99 % odstranjenih bezgavk, ki so se z vitalnim modrim barvilom obarvale modro (ujemanje). Nasprotno se je z vitalnim modrim barvilom lokaliziralo 66,96 % odstranjenih bezgavk, zaznanih s tilmanoceptom, označenim s tehnejem Tc^{99m} (reverzno ujemanje).

V kliničnih študijah 3. faze pri bolnikih z melanomom, pri katerih so opravili mapiranje s tilmanoceptom, označenim s tehnejem Tc^{99m} , in vitalnim modrim barvilom, so v metaanalizi fiksnih učinkov pri tilmanoceptu, označenem s tehnejem Tc^{99m} , pri 99,89 % bolnikov odkrili povprečno 2,30 lokalizirane varovalne bezgavke na bolnika. Ti deleži so bili pomembno večji ($p < 0,0001$) v primerjavi z metaanalizo deležev lokalizacije z naključnimi učinki iz objavljene literature za koloide za mapiranje bezgavk, kot se uporabljajo v evropski klinični praksi. V metaanalizi fiksnih učinkov dveh študij 3. faze je s tehnejem Tc^{99m} označeni tilmanocept lokaliziralo 99,99 % odstranjenih bezgavk, ki so se z vitalnim modrim barvilom obarvale modro (ujemanje). Nasprotno se je z vitalnim modrim barvilom lokaliziralo 63,50 % odstranjenih bezgavk, zaznanih s tilmanoceptom, označenim s tehnejem Tc^{99m} (reverzno ujemanje).

V eni klinični študiji 3. faze pri bolnikih z intraoralnim ali kožnim skvamoznim karcinomom je s tehnejem Tc^{99m} označeni tilmanocept lokaliziral varovalne bezgavke pri 97,59 % bolnikov, pri katerih so opravili oceno bezgavk. Glede na patološko stanje bezgavk, odvzetih s popolno disekcijo bezgavk, se je s tehnejem Tc^{99m} označen tilmanocept pravilno lokaliziral v varovalnih bezgavkah, napovednih kot povezanih z metastaskim tumorjem, pri 38 bolnikih od 39, pri čemer je bil delež lažno negativnih rezultatov 2,56 %. Splošna točnost s tehnejem Tc^{99m} označenega tilmanocepta pri zaznavanju pravilno pozitivnih in pravilno negativnih bolnikov glede na patologijo v lokaliziranih bezgavkah je bila 98,80-odstotna.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lymphoseek za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri vizualizaciji limfne drenaže solidnih malignih tumorjev za diagnostične namene (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Zaključili so dve klinični preskušnji 1. faze pri bolnicah z rakom dojke in eno študijo 1. faze pri bolnikih z melanomom. Namen teh študij je med drugim vključeval radiofarmakokinetično oceno zdravila Lymphoseek.

Porazdelitev

V eni študiji 1. faze pri bolnicah z rakom dojke so pokazali, da je imelo zdravilo Lymphoseek pri vseh treh

preizkušenih odmerkih (4, 20 in 100 mikrogramih) hiter očistek na mestu injiciranja (hitrost izločanja je bila konstantna v razponu med 0,222/h in 0,278/h). Večanje privzema s tehnejem Tc^{99m} označenega tilmanocepta v primarni varovalni bezgavki je bilo odvisno od odmerka ($p = 0,009$): injiciranje zdravila Lymphoseek v odmerkih 4, 20 in 100 mikrogramov je povzročilo ravni s tehnejem Tc^{99m} označenega tilmanocepta v primarni varovalni bezgavki (L_{SN}) $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol oziroma $10,58 \pm 8,43$ pmol. Odstotek injiciranega odmerka, ki je dosegel primarno varovalno bezgavko, (%ID_{SN}) v skupinah z odmerkom zdravila Lymphoseek 4, 20 in 100 mikrogramov je bil $0,05 \% \pm 0,10 \%$, $0,52 \% \pm 0,38 \%$ oziroma $0,21 \% \pm 0,17 \%$. Vrednost %ID na gram v plazmi za dva odmerka je bila največja po 4 urah; povprečni vrednosti za odmerka 4 in 100 mikrogramov sta bili $0,0090 \% / g \pm 0,0048 \% / g$ oziroma $0,0039 \% / g \pm 0,0046 \% / g$. Pri odmerku 20 mikrogramov je bila ta vrednost največja po 2,5 ure, pri čemer je bila povprečna vrednost %ID/g $0,0023 \% / g \pm 0,0005 \% / g$.

V drugi študiji 1. faze pri bolnicah z rakom dojke, ki so jim injicirali 20 mikrogramov zdravila Lymphoseek, je bila konstanta povprečne hitrosti izločanja s tehnejem Tc^{99m} označenega tilmanocepta 0,299/h, razpolovni čas zdravila na mestu injiciranja pa je bil 2,6 h. Vrednost %ID_{SN} v skupini s 3 urami med injiciranjem in kirurškim posegom je bila $1,68 \% \pm 1,22 \%$, v skupini s 16 urami med injiciranjem zdravila Lymphoseek in kirurškim posegom pa $1,81 \% \pm 2,19 \%$.

V študiji 1. faze pri bolnikih z melanomom se je zdravilo Lymphoseek v vseh treh preizkušenih odmerkih (20, 100 in 200 mikrogramov) z mesta injiciranja izločilo s konstantami hitrosti izločanja od 0,227/h do 0,396/h, kar je povzročilo razpolovni čas na mestu injiciranja od 1,75 do 3,05 h. Večanje privzema s tehnejem Tc^{99m} označenega tilmanocepta v primarni varovalni bezgavki je bilo odvisno od odmerka: injiciranje zdravila Lymphoseek v odmerkih 20, 100 in 200 mikrogramov je povzročilo ravni L_{SN} s tehnejem Tc^{99m} označenega tilmanocepta $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol oziroma $58,2 \pm 41,2$ pmol. Privzem %ID_{SN} v primarni bezgavki je bil $0,50 \%$ za odmerek zdravila Lymphoseek 20 mikrogramov, $0,35 \%$ za odmerek 100 mikrogramov in $0,58 \%$ za odmerek 200 mikrogramov. Vrednost %ID na gram v plazmi za dva odmerka je bila največja po 15 minutah; povprečni vrednosti za odmerka 20 in 200 mikrogramov sta bili $0,0104 \% / g \pm 0,0135 \% / g$ oziroma $0,0065 \% / g \pm 0,0082 \% / g$. Pri odmerku 100 mikrogramov je bila ta vrednost največja med 1 in 2 urama, pri čemer je bila povprečna vrednost %ID/g $0,0018 \% / g \pm 0,001 \% / g$.

Izločanje

S tehnejem Tc^{99m} označen tilmanocept se primarno izloča skozi ledvice. Presnove s tehnejem Tc^{99m} označenega tilmanocepta niso preučevali eksperimentalno. Tilmanocept se lahko v jetrih presnovi na sestavne molekule, tj. dekstran (ki se izloča skozi ledvice in/ali nadalje presnovi v glukozo), manozo (endogeni sladkor) in dietilentriaminpentaocetno kislino (ki se izloča skozi ledvice). Kot pri vseh splošnih presnovkih, predvsem presnovkih, pri katerih imajo veliko vlogo pri izločanju jetra, je verjetno, da bo prišlo do nekaj izločanja s tehnejem Tc^{99m} označenega tilmanocepta z žolčem.

Vrednost %ID za jetra, ledvice in sečni mehur, kot se je izračunala na podlagi slikanj celega telesa pri bolnicah z rakom dojke 1, 2,5 in 12 ur po injiciranju, je bila ves čas manjša od 2,6 % (za vse odmerke). Vrednost %ID za jetra, ledvice in sečni mehur, kot je bila izračunana na podlagi slikanj celotnega telesa pri bolnikih z melanomom 1 in 12 ur po injiciranju, je bila od 1,1 % do 3,1 % po 1 uri in se je do 12 ur pri vseh zmanjšala na manj kot 1 %.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

trehaloza dihidrat

glicin (E 640)
natrijev askorbat (E 301)
kositrov klorid dihidrat (E 512)
natrijev hidroksid (E 524)
klorovodikova kislina, razredčena (E 507)

6.2. Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavjih 6.6 in 12.

6.3. Rok uporabnosti

Neodprta viala

18 mesecev

Po radiooznačevanju

6 ur. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Pri shranjevanju uporabljajte ustrezen ščit pred sevanjem.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po radiooznačevanju zdravila glejte poglavje 6.3.

Radiofarmake je treba shranjevati v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

4–mililitrska steklena viala (steklo tipa I) z zamaškom iz bromobutilnim gume, zatesnjenim z zaporko (tipa »flip-off«). Ena viala vsebuje 50 mikrogramov tilmanocepta.

Velikost pakiranja je 5 vial.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošno opozorilo

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in dajati samo pooblaščenim osebje v pooblaščenih klinikah. Za njihovo sprejemanje, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezne licence pristojnega organa.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki bo zadostil zahtevam glede zaščite pred sevanjem in farmacevtske kakovosti. Sprejeti je treba ustrezne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev.

Vsebina vial je namenjena samo za uporabo pri pripravi in radiooznačevanju zdravila Lymphoseek in se ne sme dajati neposredno bolniku, preden se opravi postopek priprave. Ena viala 50 mikrogramov vsebuje dodatno čezmerno količino, kar zagotavlja, da se bo dalo 50 mikrogramov tilmanocepta. Vendar je treba vialo pripraviti skladno z navodili in za enkratni odmerek pri bolniku uporabiti alikvot s 50 mikrogrami; ves preostali material je treba po rekonstituciji in uporabi zavreči; glejte 12. poglavje.

Za navodila glede rekonstitucije in radiooznačevanja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12. Radiološko označeno zdravilo je prozorna brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.

Če je kadar koli med pripravo tega zdravila ogrožena integriteta vial, izdelka ne smete uporabiti.

Postopke dajanja je treba izvajati tako, da se čim bolj zmanjša tveganje za kontaminacijo zdravila in obsevanje osebja. Ustrezen ščit je obvezen.

Vsebina kompleta pred pripravo ni radioaktivna. Ko se doda natrijev (^{99m}Tc)tehnećij-pertehnetat, pa je treba ves čas uporabljati ustrezen ščit pred sevanjem končnega pripravka.

Dajanje radiofarmakov predstavlja tveganje za druge osebe zaradi izpostavljenosti zunanemu sevanju ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja itd. Zato je treba sprejeti varnostne ukrepe za zaščito pred sevanjem v skladu z nacionalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/955/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 16. september 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. DOZIMetriJA

(^{99m}Tc) tehnećij se pripravi iz generatorja (^{99}Mo)molibdat/ ^{99m}Tc tehnećij) in razpade s sevanjem gama žarkov s povprečno energijo 140 keV ter razpolovnim časom 6,02 ure na tehnećij (^{99m}Tc), ki ga lahko zaradi dolgega razpolovnega časa $2,13 \times 10^5$ let štejemo za skoraj stabilnega.

Ocena odmerka sevanja za številne organe temelji na referenčni vrednosti MIRD za moške ter vrednostih MIRD S in je bila izračunana na podlagi bioloških podatkov o privzemu v organih ter oćistku iz krvi.

Odmerki sevanja v organih in tkivih povprečnega bolnika (70 kg) na MBq radiološko označenega zdravila Lymphoseek so prikazani v preglednicah 1 in 2.

Preglednica 1. Ocena odmerka, absorbiranega iz zdravila Lymphoseek, pri bolnicah z rakom dojke^a

Ocena absorbiranega odmerka sevanja pri raku dojke, mGy/MBq	
Ciljni organ	Odrasli
možgani	0,0002
dojka (mesto injiciranja)	0,0897

stena žolčnika	0,0019
stena spodnjega debelega črevesa	0,0007
tanko črevo	0,0005
želodec	0,0010
stena zgornjega debelega črevesa	0,0007
ledvica	0,0101
jetra	0,0018
pljuča	0,0020
mišice	0,0005
jajčniki	0,0101
rdeči kostni mozeg	0,0007
kosti	0,0010
vranica	0,0015
testisi	0,0027
timus	0,0063
ščitnica	0,0048
sečni mehur	0,0032
celotno telo (kri) ^b	0,0011
Učinkoviti odmerek (E) (moški, mSv/MBq)	0,01600
Učinkoviti odmerek (E) (ženske, mSv/MBq)	0,01785

^a Izračunano na podlagi podatkov 18 bolnic z rakom dojke, ki so prejele štiri peritumorna injiciranja odmerkov zdravila Lymphoseek 4, 20 in 100 mikrogramov.

^b Kri predstavlja izpostavljenost celotnega telesa, ločenega od posameznih meritev za druge organe in tkiva.

Preglednica 2. Ocena odmerka, absorbiranega iz zdravila Lymphoseek, pri bolnikih z melanomom^a

Ocena absorbiranega odmerka sevanja pri melanomu, mGy/MBq	
Ciljni organ	Odrasli z melanomom
možgani	0,0050
dojka (mesto injiciranja)	0,0427
stena žolčnika	0,0038
stena spodnjega debelega črevesa	0,0031
tanko črevo	0,0032
želodec	0,0030
stena zgornjega debelega črevesa	0,0031
ledvica	0,0150
jetra	0,0050
pljuča	0,0032
mišice	0,0024
jajčniki	0,0162
rdeči kostni mozeg	0,0027
kosti	0,0047
vranica	0,0032
testisi	0,0056
timus	0,0031
ščitnica	0,0025
sečni mehur	0,0076
celotno telo (kri) ^b	0,0030
Učinkoviti odmerek (E) (moški, mSv/MBq)	0,01094

Učinkoviti odmerek (E) (ženske, mSv/MBq)	0,01357
---	---------

^a Izračunano na podlagi podatkov 18 bolnikov z melanomom, ki so prejeli štiri intradermalna injiciranja odmerkov zdravila Lymphoseek 20, 100 in 200 mikrogramov.

^b Kri predstavlja izpostavljenost celotnega telesa, ločenega od posameznih meritev za druge organe in tkiva.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Varnost pri sevanju – ravnanje z zdravilom

Pri ravnanju z zdravilom Lymphoseek uporabljajte vodotesne rokavice, učinkovit ščit pred sevanjem in ustrezne varnostne ukrepe, da preprečite nepotrebno izpostavljenost bolnika, delavcev, kliničnega osebja in drugih oseb sevanju.

Radiofarmake smejo uporabljati zdravstveni delavci, ki so bili posebej usposobljeni in imajo izkušnje na področju varne uporabe radionuklidov ter ravnanja z njimi, katerih usposabljanje in izkušnje je odobrila ustrezna vladna agencija, pooblaščenca za izdajanje licenc za uporabo radionuklidov.

Navodila za radiooznačevanje vial s praškom tilmanocepta 50 mikrogramov s tehnecijem Tc^{99m}

Splošna navodila

Sestavine kompleta v viali so sterilne, apirogene in namenjene samo uporabi pri pripravi zdravila Lymphoseek. Sestavin nepripravljene vial kompleta ne uporabite neposredno pri bolniku.

Med pripravo in dajanjem upoštevajte aseptične postopke.

Med pripravo in dajanjem upoštevajte ustrezne varnostne ukrepe glede sevanja. Za radiooznačeno zdravilo Lymphoseek uporabljajte ščit pred sevanjem, da preprečite izpostavljenost sevanju.

Uporabite samo eluat iz generatorja tehnecija Tc^{99m}, ki se je predhodno eluiral v 8 urah. Za najboljšo radiokemijsko čistoto rekonstituirajte s sveže eluiranim eluatom iz generatorja tehnecija Tc^{99m}.

Reakcije označevanja s tehnecijem Tc^{99m} so odvisne od vzdrževanja kositrovega iona v zmanjšanem stanju. Injekcija natrijevega pertehnetata (Tc^{99m}), ki vsebuje oksidante, se ne sme uporabiti za rekonstitucijo tega kompleta. Vial so zatesnjene v dušiku; zrak in kisik škodujeta vsebini vial, zato je ni dovoljeno prezračevati.

Radiooznačeno raztopino za injiciranje zdravila Lymphoseek je treba uporabiti v 6 urah po rekonstituciji. Odmerek mora v času injiciranja vsebovati najmanj predvideno raven radioaktivnosti Tc^{99m}, ki je pri kirurškem posegu na isti dan 18,5 MBq, pri kirurškem posegu, ki se opravi naslednji dan, pa 74 MBq.

Določanje prostornine injiciranja

Zdravilo Lymphoseek se lahko bolnikom daje v obliki enkratnega ali večkratnega injiciranja. Pred pripravo določite načrtovano tehniko injiciranja in število injiciranj, ki jih boste uporabili pri posameznem bolniku. Za vsako injiciranje pripravite ločeno injekcijsko brizgo. Na podlagi načrtovanega števila injekcijskih brizg in načrtovane skupne prostornine injiciranja na bolnika določite rekonstituirano prostornino radiooznačenega zdravila Lymphoseek.

Ena viala zdravila Lymphoseek bo po rekonstituciji in radiooznačevanju vsebovala 50 mikrogramov zdravila z dodatno čezmerno količino, če ste ga pripravili skladno z navodili in injicirali, kot je navedeno v preglednici 3. Dodatna čezmerna količina znaša 12,5 mikrogramov, da se omogoči radiokemično preizkušanje čistosti in zagotovi, da se bo dalo 50 mikrogramov tilmanocepta. Celotne vsebine vial ne smete uporabiti pri enem bolniku. Radiooznačeno zdravilo je treba uporabiti v 6 urah po njegovi pripravi. Neuporabljeno zdravilo zavržite.

Preglednica 3: Injiciranje zdravila Lymphoseek glede na prostornino injicije

Želena število injekcij	Skupna prostornina, ki jo je treba injicirati	Skupna rekonstituirana prostornina zdravila Lymphoseek
1 x 0,1 ml injekcija	0,1 ml	0,125 ml
5 x 0,1 ml injekcije ali 2 x 0,25 ml injekcije ali 1 x 0,5 ml injekcija	0,5 ml	0,625 ml
5 x 0,2 ml injekcije ali 4 x 0,25 ml injekcije ali 2 x 0,5 ml injekcije	1,0 ml	1,25 ml

Način priprave

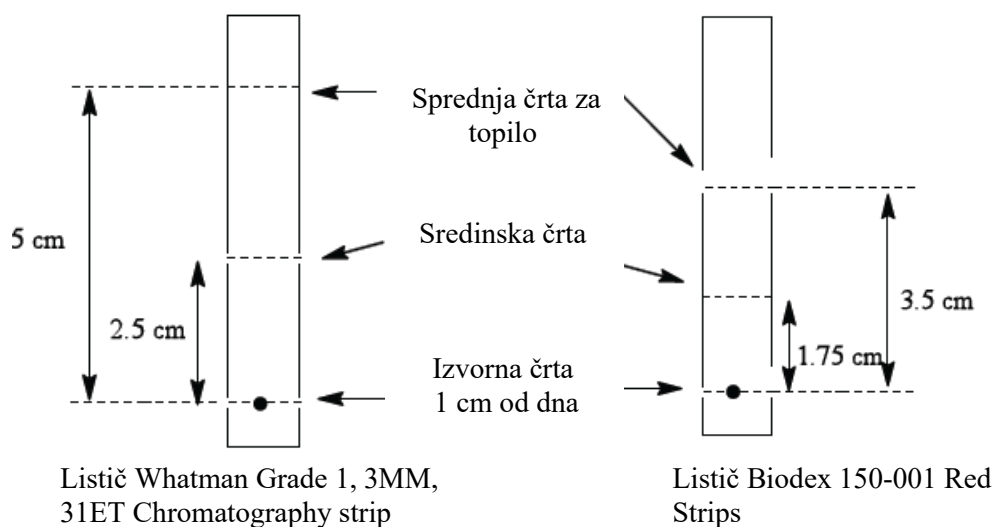
Priprava radiooznačene raztopine zdravila Lymphoseek na injiciranje vključuje naslednji aseptični postopek:

- Pred označevanjem preglejte vialo s praškom tilmanocepta in se prepričajte, da ni poškodovana. Ne uporabite, če je neoporečnost vialo ogrožena.
- Za radiooznačevanje v 8 urah po eluciji uporabite raztopino natrijevega pertehnetata (Tc^{99m}) iz generatorja tehnečija Tc^{99m} .
- Pred ali med radiooznačevanjem ne prezračujte vialo s praškom tilmanocepta.
- S sterilno injekcijsko brizgo aseptično izvlecite približno 23,1 MBq ali 92,5 MBq raztopine natrijevega pertehnetata (Tc^{99m}) v prostornino približno 0,125 ml (za 0,125 ml rekonstituirane prostornine) ali približno 0,5 ml (za 0,625 ml ali 1,25 ml rekonstituirane prostornine). V umerjevalniku odmerka preverite aktivnost tehnečija Tc^{99m} v injekcijski brizgi.
- Pred radiooznačevanjem na prostor na nalepki vialo z radioaktivnim zdravilom zabeležite količino radioaktivnosti, rekonstituirano prostornino, datum in čas, rok uporabnosti ter številko serije in nalepko nalepite na vialo s praškom tilmanocepta. Vialo postavite v ščit pred sevanjem in pregrado očistite z alkoholnim robčkom.
- Viali s praškom tilmanocepta aseptično dodajte raztopino natrijevega pertehnetata (Tc^{99m}) (iz zgornjega koraka d). Iglo pustite v viali in izvlecite enako prostornino plina nad tekočino. Ne prezračujte.
- Odstranite iglo, nežno pretresite vialo, da vrtinčite vsebino, potem pa vialo pustite na sobni temperaturi vsaj 15 minut.
- Radiooznačenemu zdravilu v viali s praškom tilmanocepta po potrebi aseptično dodajte sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), da prostornino v rekonstituirani viali povečate do 0,125 ml, 0,625 ml ali 1,25 ml, preden napolnite bolnikov odmerek v injekcijsko(e) brizgo(e). Za normalizacijo tlaka izvlecite enako prostornino plina nad tekočino.
- V umerjevalniku odmerka preverite skupno radioaktivnost v radiooznačeni viali. Na nalepko za ščit, priloženo kompletu, zabeležite koncentracijo aktivnosti tehnečija Tc^{99m} , skupno prostornino, čas ter datum preizkusa, rok uporabnosti in številko serije. Nalepko nalepite na ščit.
- Določite radiokemijsko čistoto radiooznačenega zdravila, kot je opisano spodaj.
- Potrebno prostornino radiooznačenega zdravila izvlecite v potrebno število injekcijskih brizg. Injekcijsko(e) brizgo(e) preverite v umerjevalniku odmerka. Na nalepko za injekcijsko brizgo zabeležite količino radioaktivnosti, datum ter čas preizkusa, prostornino ter rok uporabnosti (ki ne presega 6 ur od časa priprave) in jo prilepite na brizgo(e).
- Radiooznačeno zdravilo shranite v ščitu. Shranjujte pri temperaturi do 25 C. Uporabite do roka uporabnosti na nalepki.

Določanje radiokemijske čistote radiooznačenega zdravila Lymphoseek

Radiokemijsko čistoto radiooznačenega zdravila Lymphoseek določite s hitro tankoplastno kromatografijo (*Instant Thin Layer Chromatography* - ITLC), pri kateri uporabite pripomočke Whatman Grade 1, 3MM, 31ET Chr ali Biodex 150-001 Red Strips (celulozni papir za kromatografijo). Uporabite naslednjo metodo:

- Listič za kromatografijo s svinčnikom označite z izvorno, sredinsko in sprednjo črto za topilo, kot je prikazano spodaj:



- b. Na sredino izvorne črte na lističu za kromatografijo nanesite kapljico (3-10 mikrolitrov) radiooznačenega zdravila.
- c. Listič položite v komoro za kromatografijo, ki vsebuje 1 ml acetona kot topila za razvijanje. Počakajte, da se topilo pomakne do sprednje črte za topilo (5 cm od dna lističev Whatman in 3,5 cm od dna lističev Biodex). Listič odstranite iz komore, počakajte, da se posuši, in ga prerežite na pol. Vsako polovico lističa odčitajte z ustreznim aparatom za merjenje radioaktivnosti (umerjevalnikom odmerka ali večkanalnim analizatorjem).
- d. Odstotek radiokemijske čistote (% RCP – radiochemical purity) izračunajte na naslednji način:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{izmera (aktivnosti) na spodnji polovici}}{\text{izmera (aktivnosti) na spodnji polovici} + \text{izmera (aktivnosti) na zgornji polovici}} \times 100$$

- e. Ne uporabljajte radiooznačenega zdravila Lymphoseek, če je radiokemijska čistota manjša od 90 %.

Zajem slike/mapiranje varovalnih bezgavk

Uporaba pri raku dojke, melanomu in skvamoznem karcinomu ustne votline pri odraslih:

- V kliničnih študijah so bolniki zdravilo Lymphoseek prejeli do 30 ur pred kirurškim posegom. Za odkrivanje varovalnih bezgavk z lokaliziranim tehnecijem $\text{Tc}^{99\text{m}}$ so med kirurškim posegom uporabili ročni merilnik gama (ki ga predstavlja katera koli ročna sonda za zaznavanje žarkov gama). V kliničnih študijah zdravila Lymphoseek so raziskovalci uporabili mejno pravilo za pozitivno lokalizacijo tehnecija $\text{Tc}^{99\text{m}}$, ki so ga ocenili z meritvijo radioaktivnosti v ozadju in tremi standardnimi odkloni od povprečne meritve v ozadju (tj. *pravilo treh sigem*, kar predstavlja > 99,7-odstotno verjetno razlikovanje od ozadja) (glejte preglednico 4). Meritve v ozadju so navadno izvedli na tkivu, vsaj 20 centimetrov distalno od mesta injiciranja.

Preglednica 4: Primer mejnega pravila treh sigem

Meritve v ozadju ^a	Mejna vrednost treh sigem
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Povprečje treh 2-sekundnih meritev ali ene 10-sekundne meritve

- Vse učinkovine za mapiranje bezgavk za razporeditev uporabljajo elemente limfnih obtočil. Slikanje in zaznavanje varovalnih bezgavk z zdravilom Lymphoseek sta odvisna od specifičnega načina izbire

molekularnih tarč in vezave na retikuloendotelijske celice v bezgavkah. Nepravilnosti na arhitekturi limfnih obtočil pod preiskovanim tkivom, ki so posledica predhodnega obsežnega kirurškega posega, sevanja ali metastatske bolezni, lahko poslabšajo lokalizacijo bezgavk z zdravilom Lymphoseek. V kliničnih študijah so ugotovili, da delež lokalizacije (odstotek vseh bolnikov z vsaj eno pozitivno bezgavko) in stopnja lokalizacije (povprečno število pozitivnih bezgavk na bolnika) pri zdravilu Lymphoseek nista odvisna od tehnike injiciranja radiofarmaka. Uporaba zdravila Lymphoseek je namenjena dopolnjevanju palpacije, pregleda in drugih postopkov, pomembnih za lokalizacijo bezgavk. Medoperacijsko mapiranje bezgavk z zaznavanjem gama se lahko začne že 15 minut po injiciranju in v 30 urah (za kirurški poseg v naslednjem dnevu) po injiciranju zdravila Lymphoseek.

- Po injiciranju zdravila Lymphoseek lahko opravite zunanje slikanje z žarki gama. Priporočeni čas za predoperacijsko slikanje je 15 minut po injiciranju, vendar se lahko začne že po 10 minutah. Učinkoviti postopki predoperacijskega slikanja vključujejo ravninsko scintigrafijo s kamero gama, SPECT in SPECT/CT. Čeprav ti postopki dopolnjujejo medoperacijsko sondiranje gama, tako zajete slike niso nadomestilo za strokovno in temeljito medoperacijsko sondiranje z ročno sondo za zaznavanje žarkov gama.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Lymphoseek 50 mikrogramov komplet za pripravo radiofarmaka
tilmanocept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 50 mikrogramov tilmanocepta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
trehaloza, dihidrat
glicin (E 640)
natrijev askorbat (E 301)
kositrov klorid, dihidrat
natrijev hidroksid (E 524)
klorovodikova kislina, razredčena (E 507)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

komplet za pripravo radiofarmaka
5 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Navodila za rekonstitucijo in radiooznačevanje zdravila so priložena temu pakiranju.
Za injiciranje po radiooznačevanju.
Intradermalna, subkutana, intratumorna ali peritumorna uporaba po radiooznačevanju z natrijevim pertehnetatom (^{99m}Tc).

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Radiooznačena raztopina se lahko shranjuje 6 ur pri temperaturi do 25°C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/955/001 5 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka na viali

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Lymphoseek 50 mikrogramov komplet za pripravo radiofarmaka
tilmanocept

2. POSTOPEK UPORABE

Za injiciranje po radiooznačevanju z natrijevim pertehnetatom (^{99m}Tc).

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Vsebuje dodatno čezmerno količino.

Navidea

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka za štít, ki jo je treba nalepiti pred radiooznačevanjem

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Lymphoseek 50 mikrogramov raztopina za injiciranje
tehnecijev (^{99m}Tc) tilmanocept

Intradermalna, subkutana, intratumorna ali peritumorna uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

za injiciranje

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Po radiooznačevanju uporabite v 6 urah.

Uporabno do: _____ čas/datum

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Skupna aktivnost: _____ MBq

Skupna prostornina: _____ ml

Čas umerjanja: _____ čas/datum

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte pri temperaturi do 25 C.

Vsebuje dodatno čezmerno količino.



B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lymphoseek 50 mikrogramov komplet za pripravo radiofarmaka tilmanocept

Pred začetkom dajanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lymphoseek in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Lymphoseek
3. Kako uporabljati zdravilo Lymphoseek
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lymphoseek
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lymphoseek in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo je namenjeno samo diagnostični uporabi pri odraslih. To pomeni, da se uporablja pri raku dojke, melanomu ali raku ustne votline za pridobivanje podatkov o vaši bolezni. To zdravilo ne zdravi vaše bolezni.

Pred uporabo se prašek v viali, ki vsebuje tilmanocept, zmeša z radioaktivnim zdravilom, imenovanim natrijev pertehnetat (ki vsebuje ^{99m}Tc), s čimer se pridobi snov, imenovana tehneцийev (^{99m}Tc) tilmanocept.

Ker vsebuje tehneцийev (^{99m}Tc) tilmanocept majhno količino radioaktivnosti, zdravnikom omogoča pregledovanje delov telesa med preiskavami, s čimer ugotovijo, ali se je rak razširil na bezgavke v okolici tumorjev. Bezgavke, ki so najbližje tumorju, se imenujejo »varovalne« bezgavke. Te bezgavke so na mestih, kamor se bo rak najverjetneje razširil. Če se v varovalnih bezgavkah odkrije zdravilo Lymphoseek, jih je mogoče odstraniti in preveriti, ali so prisotne kakršne koli rakave celice. Zdravilo Lymphoseek poišče bezgavke in ga je mogoče zaznati s posebno kamero ali detektorjem.

Uporaba zdravila Lymphoseek vključuje izpostavljenost majhnim količinam radioaktivnosti. Vaš osebni zdravnik in zdravnik nuklearne medicine sta presodila, da klinične koristi tega postopka z radiofarmakom pri vas odtehtajo tveganje zaradi sevanja.

2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Lymphoseek

Ne uporabljajte zdravila Lymphoseek

če ste alergični na tilmanocept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali katero koli sestavino radiooznačenega zdravila.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila Lymphoseek se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine:

- če ste imeli kakršne koli znake alergijske reakcije (navedene v poglavju 4) po predhodni uporabi zdravila Lymphoseek ;
- če imate težave z ledvicami ali jetri (bolezen ledvic ali jeter).

Otroci in mladostniki

Zdravilo ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj ga niso preučevali pri tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Lymphoseek

Obvestite zdravnika nuklearne medicine, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, in zeliščna zdravila.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, preden vam dajo to zdravilo.

Če obstaja možnost, da ste noseči, vam je izostala menstruacija ali dojite, o tem pred uporabo zdravila Lymphoseek obvestite zdravnika nuklearne medicine.

Če niste gotovi, je pomembno, da se posvetujete z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.

Če ste noseči, bo zdravnik nuklearne medicine to zdravilo med nosečnostjo uporabil samo, če je pričakovano, da bo korist večja od tveganj.

Če dojite, je treba zavreči mleko, nastalo v 24 urah po prejemu zdravila Lymphoseek.

O tem, kdaj lahko ponovno začnete dojit, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bo imelo zdravilo Lymphoseek vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Vaš osebni zdravnik in zdravnik nuklearne medicine vam bosta povedala, kdaj je varno voziti po vašem kirurškem posegu.

Zdravilo Lymphoseek vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek. To pomeni, da je skoraj »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Lymphoseek

To zdravilo je namenjeno samo za bolnišnično uporabo.

Obstajajo strogi zakoni o uporabi in odstranjevanju radiofarmakov ter ravnanju z njimi. Zdravilo Lymphoseek se bo uporabljalo samo v posebno nadzorovanih prostorih. Z zdravilom bodo ravnale in vam ga dale samo osebe, usposobljene za njegovo varno uporabo. Te osebe bodo posebej pozorne na varno uporabo zdravila in vas bodo sproti obveščale o svojem ravnanju.

Zdravnik nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek, bo določil količino zdravila Lymphoseek, ki bo uporabljena pri vas. To bo najmanjša količina, ki bo potrebna za pridobitev želenih podatkov.

Uporabljena količina, navadno priporočena za odrasle, je od 18,5 do 74 MBq (megabekerel, enota, ki se uporablja za izražanje radioaktivnosti).

Odmerek se lahko razdeli na več majhnih količin. To pomeni, da lahko zdravnik opravi več kot eno injiciranje v območju okoli tumorja.

Pred dajanjem zdravila Lymphoseek:

Upoštevajte navodila svojega osebnega zdravnika ali zdravnika nuklearne medicine.

Injiciranje zdravila Lymphoseek in izvajanje postopka

Zdravilo Lymphoseek se injicira pod kožo, pod prsno bradavico ali v tumor ali njegovo okolico. Mesto je odvisno od vrste tumorja.

Zdravilo Lymphoseek se injicira na dan kirurškega posega ali dan pred njim.

Trajanje postopka

Zdravnik nuklearne medicine vas bo obvestil o običajnem trajanju postopka.

Zdravnik nuklearne medicine zdravilo Lymphoseek poišče s posebno kamero. Kirurg mesta bezgavk ugotovi na podlagi zajetih slik. Kirurg bo prav tako uporabil napravo, ki odkrije del zdravila s ^{99m}Tc . ^{99m}Tc zdravniku kaže, kje so varovalne bezgavke.

Ko kirurg odkrije varovalno bezgavko, jo odstrani. Če je prisotnih več bezgavk, jih bo prav tako odstranil. Potem bezgavke preučijo in preverijo, ali so se vanje razširile rakave celice.

Po prejemu zdravila Lymphoseek:

Zdravnik nuklearne medicine vas bo obvestil, ali morate po prejemu tega zdravila uporabljati kakršne koli posebne previdnostne ukrepe. Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Lymphoseek, kot bi smeli

Preveliko odmerjanje ni verjetno, saj boste prejeli posebej izmerjeno količino zdravila Lymphoseek, zdravnik pa bo nadzoroval postopek. Če kljub temu pride do prevelikega odmerjanja, boste prejeli ustrezno zdravljenje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki nadzoruje postopek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- draženje ali bolečina na mestu injiciranja (vključno z dojko in kožo),
- bolečina na rani, odpiranje rane ali kopičenje tekočine na mestu kirurškega posega,
- slabost (navzea) ali omotica,
- zamegljen vid,
- težave pri govoru,
- glavobol,
- povišan srčni utrip,
- pogosta in velika nuja po uriniranju,
- občutek vročice, mravljinčenje ali bolečina v okončini, rami, vratu ali čeljusti,
- zardevanje,
- visoke ravni kalcija v krvi.

Ta radiofarmak bo dovajal majhne količine ionizirajočega sevanja, povezanega z najmanjšim tveganjem za raka in prirojene nepravilnosti.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lymphoseek

Tega zdravila vam ne bo treba shranjevati. Za shranjevanje tega zdravila v ustreznih prostorih bo poskrbel specialist. Radiofarmaki se bodo shranjevali v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

Naslednje informacije so namenjene samo specialistom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake »Uporabno do«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Radiooznačena raztopina je stabilna 6 ur pri največ 25°C.

Radiološko označeno zdravilo je prozorna brezbarvna raztopina brez vidnih delcev. Ne uporabite, če so vidni delci in/ali razbarvanje.

Odstranjevanje radiofarmakov mora potekati v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih materialih. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lymphoseek

- Učinkovina je tilmanocept. Ena viala vsebuje 50 mikrogramov tilmanocepta.
- Druge sestavine zdravila so trehaloza, dihidrat, glicin (E 640), natrijev askorbat (E 301), kositrov klorid, dihidrat, natrijev hidroksid (E 524) in klorovodikova kislina, razredčena (E 507).

Izgled zdravila Lymphoseek in vsebina pakiranja

Pred uporabo se prašek v viali zmeša z drugim zdravilom, imenovanim natrijev pertehnetat, s čimer se pridobi snov, imenovana tehnecijev (^{99m}Tc) tilmanocept.

Velikost pakiranja

Steklene viale so na voljo v škatlah z 5 vialami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Lymphoseek je na voljo kot odtrgljivi del na koncu tiskanega navodila v pakiranju zdravila, njegov cilj pa je zdravstvenim delavcem ponuditi druge dodatne znanstvene in praktične informacije o injiciranju in uporabi tega radiofarmaka.

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (ki mora biti priložen škatli).