

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lymphoseek 50 mikrogramů kit pro radiofarmakum

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje tilmanoceptum 50 mikrogramů.

Radionuklid není součástí soupravy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kit pro radiofarmakum.

Injekční lahvička obsahuje sterilní nepyrogeenní bílý až krémově bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Radioaktivně značený přípravek Lymphoseek je indikován k zobrazení a intraoperační detekci sentinelových lymfatických uzlin v drenážní oblasti primárního nádoru u dospělých pacientů s karcinomem prsu, melanomem nebo lokalizovaným spinocelulárním karcinomem dutiny ústní.

Externí zobrazení a intraoperační vyhodnocení lze provést pomocí přístroje pro detekci záření gama.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento přípravek je určen pouze k použití v nemocničním prostředí.

Léčivý přípravek by měli podávat pouze vyškolení zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi s technickým provedením a interpretací postupů mapování sentinelových lymfatických uzlin.

Dávkování

Doporučená dávka je 50 mikrogramů tilmanoceptu radioaktivně značeného techneciem- (^{99m}Tc) při 18,5 MBq, pokud je chirurgický výkon proveden ve stejný den, nebo 74 MBq, pokud bude chirurgický výkon proveden následující den. Dávka 50 mikrogramů se nemá upravovat podle rozdílů v tělesné hmotnosti. Celkové množství v injekci nemá překročit 50 mikrogramů tilmanoceptu s celkovou maximální radioaktivitou 74 MBq na dávku.

Zobrazení je doporučeno provádět po uplynutí minimálně 15 minut od podání injekce. Intraoperační lymfatické mapování je možné zahájit již 15 minut po podání injekce.

Pacientům, u nichž je chirurgický výkon plánován v den podání injekce, bude podán přípravek radioaktivně značený techneciem- (^{99m}Tc) 18,5 MBq. Podání by mělo proběhnout 15 hodin před plánovaným časem chirurgického výkonu a intraoperační detekce.

Pacientům, u nichž je chirurgický výkon plánován den po podání injekce, bude podán přípravek radioaktivně značený techneciem-(^{99m}Tc) 74 MBq. Podání by mělo proběhnout 30 hodin před plánovaným časem chirurgického výkonu a intraoperační detekce.

Speciální populace

Porucha funkce jater nebo ledvin

U těchto pacientů je nutné pečlivě zvážit množství podané radioaktivity, protože u nich může dojít k větší expozici radioaktivnímu záření. Dávka radioaktivity u pacienta nepřekročí 2,28 mSv ani v případě, že nebude vyloučena žádná část dávky 74 MBq.

U běžné populace ani u zvláštních populací nebyly provedeny rozsáhlejší studie rozmezí a úprav dávky léčivého přípravku. Farmakokinetika tilmanoceptu značeného techneciem-(^{99m}Tc) nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater popsána (viz bod 5.2).

Starší pacienti

V klinických studiích byli hodnoceni starší pacienti ve věku 65 a více let (32 %) a nebyla zjištěna žádná bezpečnostní rizika. Není doporučena žádná úprava dávky v závislosti na věku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lymphoseek u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek musí být před podáním pacientovi radioaktivně značen. Radioaktivně značený přípravek je čirý bezbarvý roztok bez viditelných částic.

Po radioaktivním značení lze podat v intradermální, subkutánní, intratumorózní nebo peritumorózní injekci.

U melanomu je podání intradermální v jedné nebo ve více rozdělených injekcích.

U karcinomu prsu je podání intradermální, subareolární (v jedné nebo ve více rozdělených injekcích) nebo peritumorózní (ve více rozdělených injekcích).

U spinocelulárního karcinomu dutiny ústní je podání peritumorózní (ve více rozdělených injekcích).

Každá 50mikrogramová injekční lahvička obsahuje určité množství přípravku navíc, aby bylo zajištěno, že bude možné aplikovat 50 mikrogramů tilmanoceptu. Je nicméně nutné připravit injekční lahvičku podle pokynů a pro jednotlivou dávku u pacienta použít aliquotní množství odpovídající dávce 50 mikrogramů.

Objem jedné injekce nemá přesáhnout 0,5 ml a nemá být menší než 0,1 ml. Celkový objem injekce nemá přesáhnout 1,0 ml a nemá být menší než 0,1 ml. Zředění přípravku v objemu nad 1,0 ml by mohlo narušit dostupnost přípravku Lymphoseek *in vivo*.

Návod k přípravě a kontrole radiochemické čistoty radiofarmaka je uveden v bodě 12.

Příprava pacienta viz bod 4.4.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na kteroukoli složku radioaktivně značeného přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Možnost reakce z přecitlivělosti nebo anafylaktická reakce

Vždy je třeba zvážit možnost přecitlivělosti včetně závažných život ohrožujících fatálních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí.

Pokud dojde k reakci z přecitlivělosti nebo k anafylaktické reakci, je nutné podávání léčivého přípravku okamžitě přerušit a v případě potřeby zahájit intravenózní léčbu. Aby byla v případě naléhavého stavu možná okamžitá akce, je třeba mít okamžitě k dispozici nezbytné léčivé přípravky a vybavení, např. endotracheální kanylu a ventilátor.

Individuální odůvodnění přínosů a rizik

U každého pacienta musí být působení radioaktivního záření odůvodnitelné očekávaným prospěchem. Podaná dávka radioaktivity má být v každém případě co nejnižší dosažitelná dávka nutná k získání požadované diagnostické informace.

Porucha funkce ledvin a jater

U těchto pacientů je nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik, protože u nich může dojít k větší expozici radioaktivnímu záření. Odhadovaná dávka radioaktivity u pacienta nepřekročí 2,28 mSv ani v případě, že nebude vyloučena žádná část dávky 74 MBq (viz bod 4.2).

Příprava pacienta

Pacient má být před zahájením vyšetření dobře hydratován a během několika hodin po vyšetření má být podněcován k co nejčastějšímu vyprazdňování močového měchýře z důvodu snížení jeho expozice radioaktivnímu záření.

Zvláštní upozornění

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Varování s ohledem na riziko pro životní prostředí viz bod 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přidání velkého množství značících látek nebo jiných injekčních látek s krátkým časovým odstupem od podání přípravku Lymphoseek nebo anatomicky proximálně k místu jeho aplikace může ovlivnit dostupnost přípravku Lymphoseek *in vivo*. Během 30 minut od podání přípravku Lymphoseek se nemají injekčně podávat další značící látky.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět

Pokud je plánováno podání radiofarmak ženě, která může otěhotnět, je důležité zjistit, zda není těhotná. Každou ženu, u které se nedostavila menstruace, je třeba považovat za těhotnou, pokud se neprokáže opak. Jestliže existují pochybnosti týkající se možného těhotenství (jestliže se u ženy nedostavila menstruace, nebo jestliže je menstruace velmi nepravidelná atd.), mají být pacientce nabídnuty alternativní techniky neužívající ionizující záření (jestliže takové techniky existují).

Těhotenství

Žádné údaje o podávání přípravku Lymphoseek těhotným ženám nejsou k dispozici. Nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity u zvířat a není známo, zda může přípravek Lymphoseek při podání těhotné ženě vyvolat poškození plodu.

Při vyšetřeních s radionuklidy provedených u těhotných žen je dávkou radioaktivity vystaven také plod. Proto se mají během těhotenství provádět pouze nezbytná vyšetření, jejichž pravděpodobný přínos zdaleka převyšuje riziko, které z nich pro matku a plod vyplývá.

Kojení

Není známo, zda se tilmanocept značený techneciem-(^{99m}Tc) vylučuje do mateřského mléka.

Před podáním radiofarmak kojící matce je třeba zvážit, zda nelze toto podání odložit na dobu, kdy matka přestane kojit, a jaké je nevhodnější radiofarmakum vzhledem k sekreci aktivity do mateřského mléka. Pokud je podání považováno za nezbytné, je třeba kojení přerušit na 24 hodin po podání injekce a vyloučené mléko zlikvidovat.

Fertilita

S přípravkem Lymphoseek nebyly provedeny studie fertility u zvířat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lymphoseek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích s 553 pacienty byly nejčastějšími nežádoucími účinky:

- podráždění v místě injekce (0,7 %; 4 z 553 pacientů)
- bolest v místě injekce (0,2 %; 1 z 553 pacientů)

Další nežádoucí účinky byly méně časté, mírné závažnosti a krátkého trvání.

Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

Klinické studie posuzovaly výskyt níže uvedených nežádoucích účinků na 553 subjektech ve věku 18 a více let, kteří užívali přípravek Lymphoseek. Tyto reakce časově souvisely s podáváním přípravku Lymphoseek a mohou být přisuzovány ostatním léčivým přípravkům podávaným pacientům nebo chirurgickým zákrokům.

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorie četnosti. Kategorie četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky seřazené sestupně podle závažnosti.

Třída orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí reakce na lék (ADR)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté: hyperkalcemie
Poruchy nervového systému	Méně časté: afázie, závratě, bolest hlavy, parestezie
Poruchy oka	Méně časté: rozmazané vidění
Srdeční poruchy	Méně časté: sinusová tachykardie
Cévní poruchy	Méně časté: návaly horka
Gastrointestinální poruchy	Méně časté: nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté: podráždění kůže

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté: bolest v končetinách, muskuloskeletální bolest, bolest v oblasti krční páteře, bolest čelisti
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté: nucení na močení, polakisurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté: bolest prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté: podráždění v místě injekce, bolest v místě injekce, pocit horka
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté: bolest v místě injekce, serom, dehiscence rány

Expozice ionizujícímu záření je spojena s možností vzniku nádorového onemocnění a potenciálním vznikem vrozených vad. Vzhledem k tomu, že účinná dávka u dospělých (70 kg) při podání maximální doporučené aktivity 74 MBq je 1,32 mSv, očekává se, že k těmto nežádoucím reakcím bude docházet s nízkou pravděpodobností.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Celkový obsah injekce nemá překročit 50 mikrogramů tilmanoceptu s celkovou maximální radioaktivitou 74 MBq na dávku. Chronické nebo akutní předávkování je vzhledem k celkovému objemu injekce nepravděpodobné.

Při dávkách 3,7x vyšších, než je doporučená dávka přípravku Lymphoseek u člověka, nebo 390x vyšších, než je předpokládaná expozice tilmanoceptu u člověka, podaných zvířatům nebyly pozorovány žádné klinické následky.

V případě podání nadměrné dávky radioaktivity s přípravkem tilmanocept je třeba absorbovanou dávku u pacienta pokud možno snížit podporou vylučování radionuklidu z organismu častým močením nebo forsírovanou diurézou a častým vyprazdňováním močového měchýře.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostické radiofarmakum k detekci nádorů, ATC kód: V09IA09.

Mechanismus účinku

Přípravek Lymphoseek je radiofarmakum cílené na receptory, které je vytvořeno tak, aby rychle procházelo lymfatickými cévami. Jeho biologickým cílem jsou primární drenážní lymfatické uzliny s klíčovým prediktivním významem (sentinelové lymfatické uzliny), ve kterých se přípravek akumuluje a zadržuje. Látka tilmanocept se specificky váže na proteinový receptor vázající manózu (CD206), který se nachází se na povrchu makrofágů a dendritických buněk. Makrofágy jsou ve vysoké koncentraci přítomné v lymfatických uzlinách.

Tilmanocept je makromolekula složená z více jednotek kyseliny diethylentriaminpentaoctové (DTPA) a manózy, z nichž je každá synteticky navázána na 10kDa dextranovou kostru. Manóza působí jako substrát pro receptor a DTPA slouží jako chelatační činidlo pro značení techneciem-(^{99m}Tc). Střední průměr molekuly tilmanoceptu je 7 nm a tato malá velikost umožňuje zvýšený přestup látky do lymfatických cest, což vede k rychlé a spolehlivé clearance z místa vpichu injekce.

Po rekonstituci a značení je přípravek Lymphoseek určen k injekčnímu podání v těsné blízkosti nádoru a k lokalizaci sentinelových lymfatických uzlin v lymfatických cestách zajišťujících drenáž oblasti nádoru buď předoperačně zobrazením detekovaného záření gama pomocí stacionární gamakamery (scintigrafie), jednofotonové emisní výpočetní tomografie (SPECT) nebo SPECT/počítačové tomografie SPECT/CT a/nebo intraoperačně pomocí sondy pro detekci záření gama.

Ve studiích *in vitro* vykázal tilmanocept značený techneciem-(^{99m}Tc) specifickou a pevnou vazbu na lidské CD206 receptory s afinitou k primárnímu vazebnému místu $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. V klinických studiích fáze 1 se po 30 minutách akumulovalo v drenážních lymfatických uzlinách prostřednictvím specifické vazby přibližně 0,5 až 1,8 % dávky. Vazba tilmanoceptu značeného techneciem-(^{99m}Tc) je nezávislá na typu a závažnosti nádoru.

Klinická účinnost

V klinických studiích fáze 3 byl tilmanocept značený techneciem-(^{99m}Tc) detekovatelný v sentinelových lymfatických uzlinách do 10 minut. Při analýze externího zobrazení záření gama se ukázalo, že navázaný tilmanocept značený techneciem-(^{99m}Tc) je zadržen ve stejných drenážních lymfatických uzlinách až 30 hodin. Předoperační lymfoscintigrafie byla provedena u 100 % pacientů s melanomem, u 100 % pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a u 82 % pacientů s karcinomem prsu. Celkový podíl shody mezi lokalizací lymfatických uzlin (určenou detekcí radioaktivity) při předoperační scintigrafii a intraoperačním hledáním lymfatických uzlin činil pro všechny pacienty 97,8 %.

V klinických studiích fáze 3 u pacientů s karcinomem prsu, u nichž bylo mapování provedeno jak pomocí tilmanoceptu značeného techneciem-(^{99m}Tc), tak pomocí vitální modři, byl podle metaanalýz s modelem fixních efektů tilmanocept značený techneciem-(^{99m}Tc) vychytáván u 99,91 % pacientů, a to průměrně ve 2,08 sentinelových lymfatických uzlinách na pacienta. Tento podíl byl statisticky významně větší ($p < 0,0001$) než podíly vychytávání dle metaanalýz s modelem náhodných efektů publikované v literatuře, dosažené u koloidních látek pro lymfatické mapování, které se používají v klinické praxi v Evropě. V metaanalýze s modelem fixních efektů dvou studií fáze 3 se tilmanocept značený techneciem-(^{99m}Tc) vychytával v 99,99 % excidovaných lymfatických uzlin zbarvených modře pomocí vitální modři (shoda). Vitální modř byla naopak nalezena v 66,96 % excidovaných lymfatických uzlin detekovaných pomocí tilmanoceptu značeného techneciem-(^{99m}Tc) (reverzní shoda).

V klinických studiích fáze 3 u pacientů s melanomem, u nichž bylo mapování provedeno jak pomocí tilmanoceptu značeného techneciem-(^{99m}Tc), tak pomocí vitální modři, byl tilmanocept značený techneciem-(^{99m}Tc) podle metaanalýz s modelem fixních efektů vychytáván u 99,89 % pacientů, a to průměrně ve 2,30 lokalizovaných sentinelových lymfatických uzlinách na pacienta. Tento podíl byl statisticky významně větší ($p < 0,0001$) než podíly vychytávání dle metaanalýz s modelem náhodných efektů publikované v literatuře, dosažené u koloidních látek pro lymfatické mapování, které se používají v klinické praxi v Evropě. V metaanalýze s modelem pevných efektů dvou studií fáze 3 se tilmanocept značený techneciem-(^{99m}Tc) vychytával v 99,99 % excidovaných lymfatických uzlin zbarvených modře pomocí vitální modři (shoda). Vitální modř byla naopak nalezena v 63,50 % excidovaných lymfatických uzlin detekovaných pomocí tilmanoceptu značeného techneciem-(^{99m}Tc) (reverzní shoda).

V jedné klinické studii fáze 3 u pacientů s intraorálním nebo kožním spinocelulárním karcinomem se tilmanocept značený techneciem-(^{99m}Tc) vychytával v sentinelových lymfatických uzlinách u 97,59 % pacientů, kteří podstoupili vyšetření lymfatických uzlin. Pokud jde o patologický status lymfatických uzlin odstraněných při jejich úplné disekci, tilmanocept značený techneciem-(^{99m}Tc) se správně vychytával v sentinelových lymfatických uzlinách s predikovanou metastázou nádoru u 38 z 39 pacientů, což představuje podíl falešně negativních výsledků 2,56 %. Celková přesnost identifikace skutečně pozitivních a skutečně negativních pacientů pomocí tilmanoceptu značeného techneciem-(^{99m}Tc) vzhledem k patologickému nálezu v lymfatických uzlinách, ve kterých se vychytával, byla 98,80 %.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lymphoseek u jedné nebo více podskupin pediatrické populace týkající se vizualizace lymfatické drenáže

solidních maligních nádorů za diagnostickým účelem (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Byly provedeny dvě klinické studie fáze 1 u pacientů s karcinomem prsu a jedna studie fáze 1 u pacientů s melanomem. Účelem těchto studií bylo zhodnocení radiofarmakokinetiky přípravku Lymphoseek.

Distribuce

V jedné studii fáze 1 u pacientů s karcinomem prsu vykázal přípravek Lymphoseek ve všech třech testovaných dávkách (4, 20 a 100 mikrogramů) rychlou clearance z místa podání injekce (rychlostní konstanty eliminace v rozmezí 0,222/hod až 0,278/hod). Vychytávání tilmanoceptu značeného techneciem-^{(99m)Tc} v primární sentinelové uzlině se zvyšovalo v závislosti na dávce ($p = 0,009$): Po injekci přípravku Lymphoseek v dávce 4, resp. 20, resp. 100 mikrogramů bylo dosaženo hladiny tilmanoceptu značeného techneciem-^{(99m)Tc} v primární sentinelové uzlině (L_{SN}) $0,09 \pm 0,20$ pmol, resp. $6,53 \pm 2,52$ pmol, resp. $10,58 \pm 8,43$ pmol. Procentuální podíl injekčně podané dávky, která dosáhla primární sentinelové uzliny ($\%ID_{SN}$) ve skupinách s dávkou přípravku Lymphoseek 4, resp. 20, resp. 100 mikrogramů činil $0,05 \% \pm 0,10 \%$, resp. $0,52 \% \pm 0,38 \%$, resp. $0,21 \% \pm 0,17 \%$. Plazmatická hodnota $\%ID$ na gram u dvou dávek dosáhla vrcholu za 4 hodiny, přičemž průměrné hodnoty u dávek 4, resp. 100 mikrogramů byly $0,0090 \% / g \pm 0,0048 \% / g$, resp. $0,0039 \% / g \pm 0,0046 \% / g$. U dávky 20 mikrogramů bylo dosaženo vrcholu za 2,5 hodiny s průměrnou hodnotou $\%ID$ $0,0023 \% / g \pm 0,0005 \% / g$.

Ve druhé studii fáze 1 u pacientů s karcinomem prsu, ve které bylo pacientům injekčně podáno 20 mikrogramů přípravku Lymphoseek, činila průměrná rychlostní konstanta eliminace tilmanoceptu značeného techneciem-^{(99m)Tc} 0,299/hod a poločas léčiva v místě vpichu byl 2,6 hodiny. Hodnota $\%ID_{SN}$ byla ve skupině s podáním přípravku Lymphoseek 3 hodiny před chirurgickým výkonem $1,68 \% \pm 1,22 \%$ a ve skupině s podáním 16 hodin před chirurgickým výkonem $1,81 \% \pm 2,19 \%$.

Ve studii fáze 1 u pacientů s melanomem vykázal přípravek Lymphoseek ve všech třech testovaných dávkách (20, 100 a 200 mikrogramů) clearance z místa podání injekce s rychlostními konstantami eliminace v rozmezí 0,227/hod až 0,396/hod, což znamená poločas léčiva v místě vpichu 1,75 až 3,05 hod. Vychytávání tilmanoceptu značeného techneciem-^{(99m)Tc} v primární sentinelové uzlině se zvyšovalo v závislosti na dávce: Po injekci přípravku Lymphoseek v dávce 20, resp. 100, resp. 200 mikrogramů bylo dosaženo hodnoty L_{SN} tilmanoceptu značeného techneciem-^{(99m)Tc} $5,01 \pm 8,02$ pmol, resp. $17,5 \pm 13,7$ pmol, resp. $58,2 \pm 41,2$ pmol. Hodnota $\%ID_{SN}$ pro vychytání v primární lymfatické uzlině činila 0,50 % u dávky 20 mikrogramů, 0,35 % u dávky 100 mikrogramů a 0,58 % u dávky 200 mikrogramů přípravku Lymphoseek. Plazmatická hodnota $\%ID$ na gram u dvou dávek dosáhla vrcholu za 15 minut, přičemž průměrné hodnoty u dávek 20, resp. 200 mikrogramů byly $0,0104 \% / g \pm 0,0135 \% / g$, resp. $0,0065 \% / g \pm 0,0082 \% / g$. U dávky 100 mikrogramů bylo dosaženo vrcholu za 1 a za 2 hodiny s průměrnou hodnotou $\%ID$ $0,0018 \% / g \pm 0,001 \% / g$ v obou časových okamžicích.

Eliminace

Tilmanocept značený techneciem-^{(99m)Tc} se vylučuje primárně ledvinami. Metabolismus tilmanoceptu značeného techneciem-^{(99m)Tc} nebyl experimentálně zkoumán. Tilmanocept může být metabolizován v játrech na jednotlivé molekuly, ze kterých je složen, jmenovitě dextran (který se vylučuje ledvinami a/nebo je dále metabolizován na glukózu), manózu (endogenní cukr) a kyselinu diethylentriaminpentaoctovou (která se vylučuje ledvinami). Stejně jako u všech metabolitů obecně, zvláště u těch, kde v eliminaci mají měřitelnou úlohu játra, je vylučování určité části zlučí pravděpodobné také u tilmanoceptu značeného techneciem-^{(99m)Tc}.

Hodnota $\%ID$ v játrech, ledvinách a močovém měchýři vypočítaná z celotělového zobrazení u pacientů s karcinomem prsu za 1, 2,5 a 12 hodin po podání byla vždy nižší než 2,6 % (u všech dávek). Hodnota $\%ID$ v játrech, ledvinách a močovém měchýři vypočítaná z celotělového zobrazení u pacientů s melanomem za 1 a za 12 hodin po podání se pohybovala v rozmezí 1,1 % až 3,1 % za 1 hodinu a za 12 hodin vždy klesla na méně než 1 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po akutním a opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát trehalosy
Glycin (E640)
Natrium-askorbát (E301)
Dihydrát chloridu cínatého (E512)
Hydroxid sodný (E524)
Zředěná kyselina chlorovodíková (E507)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6 a 12.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

18 měsíců

Po radioaktivním značení

6 hodin. Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte za použití vhodného stínění radioaktivity.

Z mikrobiologického hlediska je třeba přípravek použít okamžitě. Pokud není použit okamžitě, za dobu a podmínky uchovávání před použitím zodpovídá uživatel.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho radioaktivním značení jsou uvedeny v bodě 6.3.

Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

4ml injekční lahvička ze skla typu I s bromobutylovou pryžovou zátkou a odtrhovacím uzávěrem. Jedna injekční lahvička obsahuje tilmanoceptum 50 mikrogramů.

Balení obsahuje 5 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecné upozornění

Radiofarmaka smějí přejímat, používat a podávat pouze oprávněné osoby v určených zdravotnických zařízeních. Jejich příjem, skladování, použití, přeprava a likvidace podléhají předpisům a příslušným povolením kompetentních oficiálních organizací.

Radioaktivní léčivé přípravky by měly být připraveny způsobem, který vyhovuje požadavkům jak na

radiační bezpečnost, tak na farmaceutickou kvalitu. Měla by být přijata vhodná aseptická opatření.

Obsah injekční lahvičky je určen pouze k přípravě a radioaktivnímu značení přípravku Lymphoseek a není určen k podání přímo pacientovi bez předchozího provedení přípravného postupu. Každá 50 mikrogramová injekční lahvička obsahuje určité množství přípravku navíc, aby bylo zajištěno, že bude možné aplikovat 50 mikrogramů tilmanoceptu. Je nicméně nutné připravit injekční lahvičku podle pokynů a pro jednotlivou dávku u pacienta použít alikvotní množství odpovídající dávce 50 mikrogramů, přičemž veškerý zbyvající materiál je třeba po rekonstituci a použití zlikvidovat, viz bod 12.

Návod k rekonstituci a radioaktivnímu značení léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12. Radioaktivně značený přípravek je čirý bezbarvý roztok bez viditelných částic.

Jestliže je kdykoli při přípravě tohoto léčivého přípravku narušena integrita injekční lahvičky, nesmí se přípravek používat.

Postup při podání přípravku má být proveden takovým způsobem, aby minimalizoval kontaminaci léčivého přípravku a ozáření obsluhy. Je povinné odpovídat stínění.

Obsah kitu není před bezprostřední přípravou radioaktivní. Po přidání technecistanu-^(99mTc) sodného je nicméně nutné provádět závěrečnou přípravu při odpovídajícím stínění.

Podání radiofarmak vede u dalších osob k riziku vnějšího ozáření nebo kontaminace z rozlité moči, zvratků apod. Musí být proto podniknuta opatření v rámci radiační ochrany v souladu s národními nařízeními.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO/REGISTRACNÍ ČÍSLA

EU/1/14/955/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. listopadu 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 16. září 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. DOZIMETRIE

Techneций-(^{99m}Tc) se vyrábí prostřednictvím generátoru (⁹⁹Mo/^{99m}Tc) a rozpadá se za emise záření gama s průměrnou energií 140 keV s poločasem 6,02 hodiny na technecium-(^{99m}Tc), které lze z důvodu jeho dlouhého poločasu 2,13 x 10⁵ roku považovat za kvazistabilní.

Odhad dávky radioaktivního záření pro řadu orgánů vychází z referenčních hodnot MIRD (Medical Internal Radiation Dose) u člověka a hodnot MIRD S a byl vypočítán z biologických údajů o vychytávání v orgánech a clearance z krve.

Dávky radioaktivity pro orgány a tkáně u průměrného pacienta (70 kg) na MBq radioaktivně značeného přípravku Lymphoseek uvádí tabulka 1 a tabulka 2.

Tabulka 1. Odhadovaná dávka absorbovaná z přípravku Lymphoseek u pacientů s karcinomem prsu^a

Odhadovaná dávka absorbované radioaktivity u karcinomu prsu, mGy/MBq	
Cílový orgán	Dospělí
mozek	0,0002
prs (místo vpichu injekce)	0,0897
stěna žlučníku	0,0019
stěna dolní části tlustého střeva	0,0007
tenké střevo	0,0005
žaludek	0,0010
stěna horní části tlustého střeva	0,0007
ledviny	0,0101
játra	0,0018
plice	0,0020
sval	0,0005
vaječníky	0,0101
červená kostní dřeň	0,0007
kost	0,0010
slezina	0,0015
varlata	0,0027
brzlík	0,0063
štítná žláza	0,0048
močový měchýř	0,0032
celý organismus (krev) ^b	0,0011
Účinná dávka (E) (muži, mSv/MBq)	0,01600
Účinná dávka (E) (ženy, mSv/MBq)	0,01785

^a Vypočteno dle údajů od 18 pacientů s karcinomem prsu, kteří dostali čtyři peritumorózní injekce přípravku Lymphoseek v dávkách 4, 20 a 100 mikrogramů.

^b Krev představuje expozici celého organismu bez ohledu na nezávislá měření dalších orgánů a tkání.

Tab. 2. Odhadovaná dávka absorbovaná z přípravku Lymphoseek u pacientů s melanomem^a

Odhadovaná dávka absorbované radioaktivity u melanomu, mGy/MBq	
Cílový orgán	Dospělí s melanomem
mozek	0,0050
prs (místo vpichu injekce)	0,0427
stěna žlučníku	0,0038
stěna dolní části tlustého střeva	0,0031
tenké střevo	0,0032
žaludek	0,0030
stěna horní části tlustého střeva	0,0031
ledviny	0,0150
játra	0,0050
plice	0,0032
sval	0,0024
vaječníky	0,0162
červená kostní dřeň	0,0027
kost	0,0047
slezina	0,0032
varlata	0,0056
brzlík	0,0031
štítná žláza	0,0025
močový měchýř	0,0076
celý organismus (krev) ^b	0,0030
Účinná dávka (E) (muži, mSv/MBq)	0,01094
Účinná dávka (E) (ženy, mSv/MBq)	0,01357

^a Vypočteno dle údajů od 18 pacientů s melanomem, kteří dostali čtyři intradermální injekce přípravku Lymphoseek v dávkách 20, 100 a 200 mikrogramů.

^b Krev představuje expozici celého organismu bez ohledu na nezávislá měření dalších orgánů a tkání.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Bezpečnost z hlediska radioaktivity – manipulace s přípravkem

Při manipulaci s přípravkem Lymphoseek používejte voděodolné rukavice, účinné stínění radioaktivity a vhodná bezpečnostní opatření, abyste předešli zbytečné expozici pacienta, zaměstnanců, klinického personálu a dalších osob radioaktivitě.

Radiofarmaka by měli používat nebo na jejich použití dohlížet kvalifikovaní zdravotničtí pracovníci se speciálním školením a zkušenostmi s bezpečným používáním radionuklidů a manipulací s nimi, jejichž zkušenosti a školení schválila příslušná vládní agentura oprávněná poskytovat licenci k používání radionuklidů.

Pokyny k radioaktivnímu značení 50 mikrogramů práškového tilmanoceptu v injekční lahvičce techneciem-^{99m}Tc)

Obecná ustanovení

Složky kitu v injekční lahvičce jsou sterilní, nepyrogenní a jsou určeny výhradně k použití při přípravě přípravku Lymphoseek. Nepodávejte nepřipravené složky kitu v injekční lahvičce přímo pacientovi. Během přípravy a podání dodržujte aseptické postupy.

Během přípravy a podání dodržujte vhodná bezpečnostní opatření z hlediska radioaktivity. U radioaktivně značeného přípravku Lymphoseek používejte stínění radioaktivity z důvodu prevence expozice radioaktivnímu záření.

Používejte pouze eluát z generátoru technecia- (^{99m}Tc) , který byl předtím eluován po dobu 8 hodin. Nejvyšší radiochemické čistoty dosáhnete při rekonstituci s čerstvě eluovaným eluátem z generátoru technecia- (^{99m}Tc) .

Reakce značení techneciem- (^{99m}Tc) závisí na udržení cínatého iontu v redukovaném stavu. K rekonstituci tohoto kitu se nemají používat injekce technecistanu- (^{99m}Tc) sodného obsahující oxidační činidla. Injekční lahvičky jsou uzavírány v dusíkové atmosféře; vzduch nebo kyslík obsah injekční lahvičky poškozuje, a proto se do injekční lahvičky nemá dostat vzduch.

Radioaktivně označený injekční roztok přípravku Lymphoseek má být podán do 6 hodin od rekonstituce. Dávka musí v době podání obsahovat minimální požadovanou hladinu radioaktivity technecia- (^{99m}Tc) pro případ provedení chirurgického výkonu ve stejný den (18,5 MBq) nebo pro případ provedení chirurgického výkonu následující den (74 MBq).

Stanovení objemu injekce

Přípravek Lymphoseek může být pacientovi podán v jedné injekci nebo ve více injekcích. Před přípravou stanovte plánovanou techniku podání injekce a počet injekcí, které u daného pacienta použijete. Pro každou injekci připravte samostatnou injekční stříkačku. Na základě plánovaného počtu injekčních stříkaček a plánovaného celkového objemu injekce na pacienta určete (podle níže uvedené tabulky 3) objem radioaktivně značeného přípravku Lymphoseek v injekční lahvičce po rekonstituci.

Každá injekční lahvička s přípravkem Lymphoseek má po rekonstituci a radioaktivním značení provedeném podle pokynů obsahovat 50 mikrogramů přípravku s určitým množstvím přípravku navíc a má být podána podle tabulky 3. Určité množství navíc představuje 12,5 mikrogramů umožňující testování radiochemické čistoty a zajišťující, aby mohlo být aplikováno 50 mikrogramů tilmanoceptu. Celkový obsah injekční lahvičky nemá být podán jedinému pacientovi. Radioaktivně značený přípravek se má použít do 6 hodin od přípravy. Nespotřebovaný přípravek zlikvidujte.

Tabulka 3: Injekce přípravku Lymphoseek podle objemu injekce

Požadovaný počet injekcí	Celkový objem určený k injekčnímu podání	Celkový objem přípravku Lymphoseek v injekční lahvičce po rekonstituci
injekce 1 x 0,1 ml	0,1 ml	0,125 ml
injekce 5 x 0,1 ml nebo injekce 2 x 0,25 ml nebo injekce 1 x 0,5 ml	0,5 ml	0,625 ml
injekce 5 x 0,2 ml nebo injekce 4 x 0,25 ml nebo injekce 2 x 0,5 ml	1,0 ml	1,25 ml

Způsob přípravy

Příprava radioaktivně značeného injekčního roztoku přípravku Lymphoseek z kitu se provádí podle následujícího aseptického postupu:

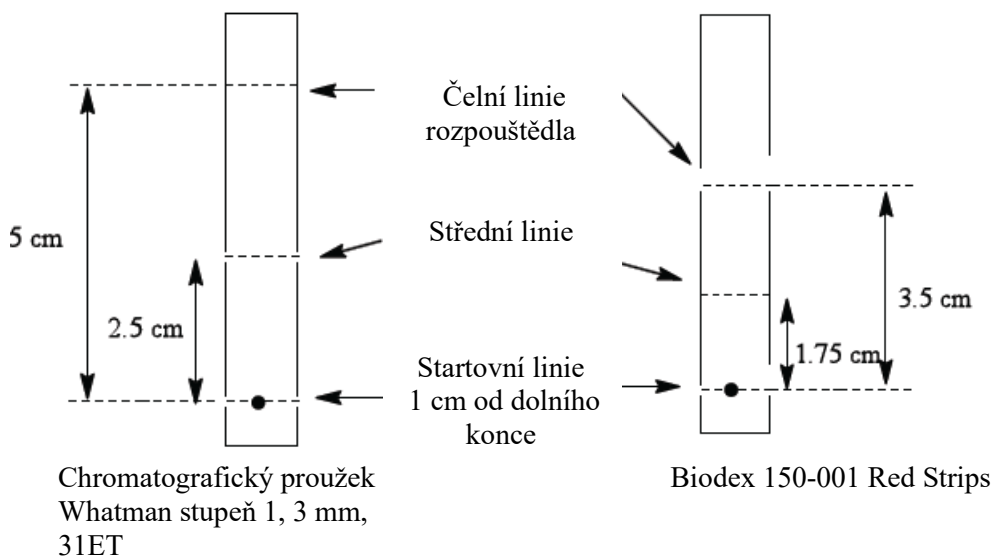
- Před radioaktivním značením prohlédněte injekční lahvičku s práškovým tilmanoceptem, jestli není nijak poškozená. Pokud se vám zdá, že je injekční lahvička poškozená, nepoužívejte ji.
- K radioaktivnímu značení použijte roztok technecistanu- (^{99m}Tc) sodného z generátoru technecia- (^{99m}Tc) do 8 hodin po jeho eluci.
- Před radioaktivním značením ani v jeho průběhu se do injekční lahvičky s práškovým tilmanoceptem nemá dostat vzduch.
- Pomocí sterilní injekční stříkačky asepticky odeberte přibližně 23,1 MBq nebo 92,5 MBq roztoku technecistanu- (^{99m}Tc) sodného buď do objemu asi 0,125 ml (pro objem injekční lahvičky po rekonstituci

- 0,125 ml), nebo do objemu asi 0,5 ml (pro objem injekční lahvičky po rekonstituci 0,625 ml nebo 1,25 ml). Stanovte radioaktivitu technecia- (^{99m}Tc) v injekční stříkačce pomocí kalibrátoru dávky.
- Před radioaktivním značením zapište do určeného místa na štítku injekční lahvičky s radioaktivním přípravkem množství radioaktivity, objem injekční lahvičky po rekonstituci, datum a čas, dobu použitelnosti a číslo šarže a štítek nalepte na injekční lahvičku s práškovým tilmanoceptem. Injekční lahvičku vložte za radiální štít a septum vydezinfikujte tamponem namočeným v alkoholu.
 - Do injekční lahvičky s práškovým tilmanoceptem asepticky přidejte roztok technecistanu- (^{99m}Tc) sodného (z kroku d uvedeného výše). Aniž byste vytáhli jehlu, odeberte z horního prostoru injekční lahvičky stejný objem plynu. Nepouštějte vzduch.
 - Vytáhněte jehlu, jemným zakroužením promíchejte obsah injekční lahvičky a poté injekční lahvičku ponechte nejméně 15 minut stát při pokojové teplotě.
 - Před odebráním dávky pro daného pacienta do injekční stříkačky/injekčních stříkaček dle potřeby přidejte k radioaktivně značenému přípravku v injekční lahvičce s práškovým tilmanoceptem aseptickým postupem sterilní injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) tak, abyste dosáhli objemu v injekční lahvičce po rekonstituci 0,125 ml, 0,625 ml nebo 1,25 ml. Kvůli vyrovnání tlaku odeberte z horní části injekční lahvičky stejné množství plynu.
 - Stanovte celkovou radioaktivitu radioaktivně značené injekční lahvičky pomocí kalibrátoru dávky. Na štítek stínícího štítu obsažený v kitu zapište koncentraci radioaktivity, celkový objem, datum a čas stanovení, dobu použitelnosti a číslo šarže technecia- (^{99m}Tc) . Štítek nalepte na stínící štít.
 - Stanovte radiochemickou čistotu radioaktivně značeného přípravku, jak je popsáno níže.
 - Do požadovaného počtu injekčních stříkaček odeberte požadovaný objem radioaktivně značeného přípravku. Stanovte radioaktivitu injekční stříkačky/stříkaček v kalibrátoru dávky. Na štítek injekční stříkačky zapište množství radioaktivity, datum a čas stanovení, objem a dobu použitelnosti (nemá přesáhnout 6 hodin od doby přípravy) a štítek nalepte na injekční stříkačku/stříkačky.
 - Radioaktivně značený přípravek uchovávejte za stínícím štítem. Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Použijte před uplynutím doby použitelnosti uvedené na štítku.

Stanovení radiochemické čistoty radioaktivně značeného přípravku Lymphoseek.

Radiochemickou čistotu radioaktivně značeného přípravku Lymphoseek stanovte instantní chromatografií na tenké vrstvě (ITCL) s využitím papíru Whatman stupně 1, 3 mm, 31ET Chr nebo Biodex 150-001 Red Strips (celulózového chromatografického papíru) pomocí následujícího postupu:

- Tužkou označte na chromatografickém proužku start, střední linii a čelní linii rozpouštědla, jak je znázorněno níže:



- Do středu startovní linie na chromatografickém proužku kápněte malou kapku (3–10 mikrolitrů) radioaktivně značeného přípravku.
- Proužek vložte do chromatografické komory s obsahem 1 ml acetonu jako vyvíjecího rozpouštědla. Rozpouštědlo nechejte dosáhnout jeho čelní linie (5 cm od dolního konce u proužku Whatman a 3,5 cm u proužku Biodex). Vyjměte proužek z komory, nechte ho uschnout a přestříhnete ho v polovině. U obou

polovin proužku stanovte radioaktivitu pomocí vhodného přístroje pro počítání radioaktivních impulzů (kalibrátoru dávky nebo vícekanálového analyzátoru).

d. Procento radiochemické čistoty (% RCP) vypočítejte následujícím způsobem:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{počet impulzů (aktivita) v dolní polovině}}{\text{počet impulzů (aktivita) v dolní polovině} + \text{počet impulzů (aktivita) v horní polovině}} \times 100$$

e. Pokud je radiochemická čistota nižší než 90 %, radioaktivně značený přípravek Lymphoseek nepoužívejte.

Získání zobrazení / mapování sentinelových lymfatických uzlin

Při použití u karcinomu prsu, melanomu a spinocelulárního karcinomu dutiny ústní u dospělých:

- V klinických studiích dostávali pacienti přípravek Lymphoseek až 30 hodin před chirurgickým výkonem. K intraoperační identifikaci sentinelových lymfatických uzlin s vychytáváním technecia-^{99m}Tc) byl použit ruční čítač záření gama (např. jakákoli ruční sonda detekující záření gama). V klinických studiích s přípravkem Lymphoseek použili zkoušející lékaři pravidlo prahu positivity vychytávání technecia-^{99m}Tc) odhadnutého podle množství radioaktivity na pozadí plus tři směrodatné odchylky od průměrné hladiny radioaktivity pozadí (tj. *pravidlo tři sigma*, což znamená > 99,7% pravděpodobnost rozdílu od pozadí) [viz tabulka 4]. Radioaktivita pozadí byla v typickém případě stanovena v tkáni ve vzdálenosti nejméně 20 cm distálně od místa vpichu injekce.

Tabulka 4: Příklad pravidla prahu tři sigma

Radioaktivita pozadí ^a	Hodnota prahu tři sigma
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Průměr ze tří počtů za 2 sekundy nebo jednoho počtu za 10 sekund

- Všechny přípravky pro mapování lymfatických cest využívají k distribuci prvky lymfatického systému. Zobrazení a detekce sentinelových lymfatických uzlin při použití přípravku Lymphoseek závisí na specifickém molekulárním zacílení přípravku a jeho vazbě na retikuloendoteliální buňky v lymfatických uzlinách. Poškození anatomické struktury a funkce lymfatického systému dané oblasti předchozím rozsáhlým chirurgickým výkonem, ozařováním nebo metastázou může vést ke sníženému vychytávání přípravku Lymphoseek v lymfatických uzlinách. Podle klinických studií nezávisí míra vychytávání (procento všech pacientů s nejméně jednou horkou uzlinou) a stupeň vychytávání (průměrný počet horkých uzlin na pacienta) přípravku Lymphoseek na technice injekce radiofarmaka. Použití přípravku Lymphoseek je určeno k doplnění palpačního a vizuálního vyšetření a dalších postupů důležitých pro lokalizaci lymfatických uzlin. Intraoperační lymfatické mapování pomocí detekce záření gama lze zahájit již za 15 minut po injekci a do 30 hodin (při chirurgickém výkonu následující den) po podání přípravku Lymphoseek.
- Po injekční aplikaci přípravku Lymphoseek lze provést zevní detekci a zobrazení záření gama. Doporučená doba provedení předoperačních zobrazovacích postupů je 15 minut po injekci, ale postupy lze zahájit již po 10 minutách. Mezi účinné předoperační postupy zobrazení patří planární scintigrafie gamakamerou, SPECT a SPECT/CT. Vzhledem k tomu, že se jedná o doplněk k intraoperačnímu vyšetření gamasondou, nelze takto získaná zobrazení považovat za náhradu profesionálně a pečlivě provedeného intraoperačního vyšetření ruční sondou pro detekci záření gama.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější papírový obal

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lymphoseek 50 mikrogramů kit pro radiofarmakum
tilmanoceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje tilmanoceptum 50 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Dihydrát trehalosy

Glycin (E640)

Natrium-askorbát (E301)

Dihydrát chloridu cínatého (E512)

Hydroxid sodný (E524)

Zředěná kyselina chlorovodíková (E507)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Kit pro radiofarmakum
5 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Součástí tohoto balení jsou pokyny pro rekonstituci a radioaktivní značení přípravku.

Pro injekční aplikaci po radioaktivním značení.

Intradermální, subkutánní, intratumorózní nebo peritumorózní podání po značení technecianem-^(99m)Tc) sodným.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Radioaktivně značený roztok lze použít po dobu 6 hodin, pokud je uchováván při teplotě do 25 °C.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/955/001 5 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek injekční lahvičky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lymphoseek 50 mikrogramů kit pro radiofarmakum
tilmanoceptum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro injekční aplikaci po radioaktivním značení technecianem- (^{99m}Tc) sodným.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

Obsahuje určité množství přípravku navíc.

Navidea

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek štítné žlázy určený k nalepení až po radioaktivním značení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lymphoseek 50 mikrogramů injekční roztok
tilmanoceptum značené techneciem-(^{99m}Tc)

Intradermální, subkutánní, intratumorózní nebo peritumorózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro injekce

3. POUŽITELNOST

Podejte do 6 hodin po radioaktivním značení.

EXP: _____ čas/datum

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Celková aktivita: _____ MBq

Celkový objem: _____ ml

Čas kalibrace: _____ čas/datum

6. JINÉ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Obsahuje určité množství přípravku navíc.



B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lymphoseek 50 mikrogramů kit pro radiofarmakum tilmanoceptum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než vám bude tento léčivý přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nukleární medicíny, který bude na vyšetření dohlížet.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nukleární medicíny. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lymphoseek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lymphoseek používat
3. Jak se přípravek Lymphoseek používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lymphoseek uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lymphoseek a k čemu se používá

Tento léčivý přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům u dospělých. To znamená, že se používá u karcinomu prsu, melanomu nebo nádorových onemocnění ústní dutiny k vyšetření onemocnění. Nejedná se o léčbu vašeho onemocnění.

Před použitím se prášek v injekční lahvičce, který obsahuje tilmanocept, smíchá s radioaktivním přípravkem zvaným technecistan sodný (obsahujícím technecium-(^{99m}Tc)) a vznikne látka zvaná tilmanocept značený techneciem-(^{99m}Tc).

Vzhledem k tomu, že tilmanocept značený techneciem-(^{99m}Tc) obsahuje malé množství radioaktivity, může během vyšetření zviditelnit určitá místa v organismu pro lékaře a pomoci jim zjistit, zda se nádorové onemocnění rozšířilo do míst zvaných „lymfatické uzliny“ nacházejících se v blízkosti nádoru. Lymfatické uzliny nejbližší nádoru se nazývají „sentinelové“ lymfatické uzliny. Tyto lymfatické uzliny jsou místa, kam se nádorové buňky s největší pravděpodobností šíří. Když jsou pomocí přípravku Lymphoseek vyhledány sentinelové lymfatické uzliny, je možné je odstranit a provést vyšetření, které ukáže, zda se v nich nacházejí nádorové buňky. Přípravek Lymphoseek vyhledá lymfatické uzliny, které lze zachytit pomocí speciální kamery nebo detektoru.

Při podání přípravku Lymphoseek jste vystaven(a) malému množství radioaktivity. Váš lékař a lékař nukleární medicíny dospěli k názoru, že klinický přínos, který pro vás bude mít výkon s radiofarmakem, převyšuje riziko způsobené ozářením.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lymphoseek používat

Nepoužívejte přípravek Lymphoseek

- jestliže jste alergický(á) na tilmanocept nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo jakoukoliv ze složek radioaktivně značeného přípravku.

Upozornění a opatření

Před tím, než vám bude přípravek Lymphoseek podán se poradte se svým lékařem nukleární medicíny:

- pokud jste po předchozím užívání přípravku Lymphoseek zaznamenali nějaké příznaky alergické reakce (uvedené v bodě 4)

- pokud máte potíže s ledvinami nebo játry (onemocnění ledvin nebo jater)

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen k použití u dětí a dospívajících, kteří nedosáhli 18 let věku, protože nebyl u této věkové skupiny hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Lymphoseek

Informujte lékaře nukleární medicíny o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Týká se to i léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a rostlinných léčivých přípravků.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se s lékařem nukleární medicíny dříve, než vám bude tento léčivý přípravek podán.

Pokud je možné, že jste těhotná, pokud se u vás opozdila menstruace či pokud kojíte, musíte o tom před podáním přípravku Lymphoseek informovat svého lékaře nukleární medicíny.

Pokud máte pochybnosti, je důležité je probrat s vaším lékařem nukleární medicíny, který bude na vyšetření dohlížet.

Pokud jste těhotná, podá vám lékař nukleární medicíny tento přípravek během těhotenství, pouze pokud bude předpokládat, že jeho přínos převyšuje rizika.

Pokud kojíte, je třeba zlikvidovat mateřské mléko vyloučené po dobu 24 hodin po podání přípravku Lymphoseek.

Prosím zeptejte se svého lékaře nukleární medicíny, kdy můžete kojení obnovit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je považováno za nepravděpodobné, že přípravek Lymphoseek naruší vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Váš lékař a lékař nukleární medicíny vám sdělí, kdy bude po chirurgickém výkonu bezpečné řídit.

Přípravek Lymphoseek obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Lymphoseek používá

Tento léčivý přípravek je určen k použití pouze v nemocničním prostředí.

Existují přísné zákony týkající se manipulace s radiofarmaky a jejich použití a likvidace. Přípravek Lymphoseek se bude používat pouze ve zvláštních kontrolovaných prostorech. S tímto přípravkem budou manipulovat a budou vám ho podávat pouze osoby, které jsou školeny na jeho bezpečné použití. Tyto osoby se zvláště starají o bezpečné použití tohoto přípravku a budou vás informovat o své činnosti.

Lékař nukleární medicíny, který bude na vyšetření dohlížet, rozhodne, jaké množství přípravku Lymphoseek bude ve vašem případě použito. Bude to nejmenší množství potřebné k tomu, aby byla získána požadovaná informace.

Obvykle doporučené množství pro podání u dospělých se pohybuje od 18,5 do 74 MBq (megabequerelů, což je jednotka používaná k vyjádření radioaktivity).

Dávka může být rozdělena do menších množství. To znamená, že vám může lékař do oblasti v okolí nádoru podat více než jednu injekci.

Před užíváním přípravku Lymphoseek:

Postupujte podle pokynů lékaře nebo lékaře nukleární medicíny.

Podání přípravku Lymphoseek a provedení vyšetření

Přípravek Lymphoseek se injekčně podává pod kůži, pod bradavku nebo do okolí nádoru. Místo závisí na typu nádoru.

Přípravek Lymphoseek se podává buď den před vyšetřením, nebo v den vyšetření.

Trvání vyšetření

Lékař nukleární medicíny vám sdělí, jak dlouho bude výkon přibližně trvat.

Lékař nukleární medicíny používá k vyhledání přípravku Lymphoseek v těle speciální kameru. Chirurg použije zhotovené snímky ke zjištění, kde se nacházejí sentinelové lymfatické uzliny. Chirurg použije také přístroj, který vyhledá technecium-(^{99m}Tc), které je součástí léčivého přípravku. Technecium-(^{99m}Tc) ukáže chirurgovi, kde se nacházejí sentinelové lymfatické uzliny.

Když je sentinelová uzlina nalezena, chirurg ji odstraní. Pokud je sentinelových uzlin více, chirurg je odstraní všechny. Sentinelové lymfatické uzliny jsou poté vyšetřeny, aby se zjistilo, zda se do nich nádorové buňky rozšířily.

Co dělat po podání přípravku Lymphoseek

Lékař nukleární medicíny vás bude informovat, zda u vás budou po podání tohoto léčivého přípravku nutná zvláštní opatření. Jestliže máte jakékoli dotazy, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže vám bylo podáno více přípravku Lymphoseek, než mělo

Předávkování je nepravděpodobné, protože dostanete speciálně odměřené množství přípravku Lymphoseek, které pečlivě zkontroluje lékař, který bude na vyšetření dohlížet. V případě předávkování nicméně dostanete odpovídající léčbu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře nukleární medicíny, který bude na vyšetření dohlížet.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto léčivého přípravku se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- podráždění nebo bolest v místě podání injekce (včetně prsu a kůže);
- bolest v ráně, otevření rány a hromadění tekutiny v místě chirurgického výkonu;
- pocit na zvracení nebo závrať;
- rozmazané vidění;
- obtíže s mluvením;
- bolest hlavy;
- zvýšená tepová frekvence;
- časté nebo naléhavé nucení na močení;
- pocit tepla, pocit píchání nebo mravenčení nebo bolest v končetině, v rameni, v oblasti krční páteře nebo v čelisti;
- návaly horka;
- vysoká hladina vápníku v krvi.

Toto radiofarmakum bude vydávat malé množství ionizujícího záření, které je spojené s minimálním rizikem nádorového onemocnění nebo vrozených vad.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lymphoseek uchovávat

Tento léčivý přípravek nemusíte uchovávat. Za uchovávání tohoto léčivého přípravku odpovídá specialista v příslušném zařízení. Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

Následující informace jsou určeny pouze pro odborníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za označením „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Injekční lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Radioaktivně značený roztok je stabilní po dobu 6 hodin při maximálně 25 °C.

Radioaktivně značený přípravek je čirý bezbarvý roztok bez viditelných částic. Nepoužívejte, pokud pozorujete pevné částice a/nebo změnu zabarvení.

Likvidaci radiofarmak provádějte v souladu s národními nařízeními o radiologickém materiálu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lymphoseek obsahuje

- Léčivou látkou je tilmanoceptum. Jedna injekční lahvička obsahuje tilmanoceptum 50 mikrogramů.
- Dalšími složkami jsou dihydrát trehalosy, glycin (E640), natrium-askorbát (E301), dihydrát chloridu cínatého, hydroxid sodný (E524) a zředěná kyselina chlorovodíková (E507).

Jak přípravek Lymphoseek vypadá a co obsahuje toto balení

Před použitím se prášek v injekční lahvičce smíchá s jiným léčivým přípravkem zvaných technecistan sodný a vznikne látka zvaná tilmanocept značený techneciem-^(99m)Tc).

Velikosti balení

Skleněné injekční lahvičky jsou dodávány v krabičce obsahující 5 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Úplný souhrn údajů o přípravku Lymphoseek naleznete v odtrhací části na konci vytištěné příbalové informace v balení přípravku. Jeho cílem je poskytnout zdravotnickým pracovníkům další dodatečné odborné a praktické informace o podání a používání tohoto radiofarmaka.

Viz souhrn údajů o přípravku [souhrn údajů o přípravku musí být přiložen v krabici].