

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lymphoseek 50 mikrograma set za pripremu radiofarmaceutika

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 50 mikrograma tilmanocepta.

Radionuklid nije dio seta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Set za pripremu radiofarmaceutika.

Bočica sadrži sterilan, nepirogeni, bijeli do prljavo bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Radioaktivno obilježeni Lymphoseek indiciran je za oslikavanje i intraoperativnu detekciju limfnih čvorova čuvara koji dreniraju primarni tumor u odraslih bolesnika s rakom dojke, melanomom ili lokaliziranim karcinomom pločastih stanica usne šupljine.

Vanjsko oslikavanje i intraoperativnu procjenu moguće je učiniti pomoću gama kamere.

4.2. Doziranje i način primjene

Ovaj je lijek ograničen samo za bolničku uporabu.

Lijek smiju primjenjivati samo educirani zdravstveni radnici koji poznaju tehniku provođenja i tumačenja postupaka označavanja (mapiranja) limfnih čvorova čuvara.

Doziranje

Preporučena doza iznosi 50 mikrograma tilmanocepta radioaktivno obilježenog tehnecijem Tc 99m s aktivnošću od 18,5 MBq ako se kirurški zahvat provodi isti dan ili s aktivnošću od 74 MBq ako se kirurški zahvat provodi sljedeći dan. Dozu od 50 mikrograma nije potrebno prilagođavati tjelesnoj težini. Ukupna količina u injekciji ne smije biti veća od 50 mikrograma tilmanocepta, s ukupnom maksimalnom radioaktivnošću od 74 MBq po dozi.

Preporučeno minimalno vrijeme za oslikavanje iznosi 15 minuta nakon injekcije. Intraoperativno limfatičko označavanje može započeti najranije 15 minuta nakon primjene injekcije.

Bolesnici koji imaju zakazani kirurški zahvat na isti dan kada su primili injekciju primit će 18,5 MBq lijeka radioaktivno obilježenog tehnecijem Tc 99m. Lijek je potrebno primijeniti unutar 15 sati prije zakazanog kirurškog zahvata i intraoperativne detekcije.

Bolesnici za koje je zakazan kirurški zahvat dan nakon primjene injekcije primit će 74 MBq lijeka radioaktivno obilježenog tehnecijem Tc 99m. Lijek je potrebno primijeniti unutar 30 sati prije zakazanog kirurškog zahvata i intraoperativne detekcije.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Budući da je moguće povećano izlaganje zračenju potrebno je pažljivo razmotriti količinu aktivnosti koja će se primijeniti u ovih bolesnika. Doza zračenja u bolesnika neće iznositi više od 2,28 mSv čak i ako se niti jedan dio primijenjene doze od 74 MBq ne eliminira.

Nisu provedena opsežna ispitivanja raspona doze te ispitivanja prilagodbe doze u normalne populacije niti u posebnih populacija. Farmakokinetika tilmanocepta obilježenog radioaktivnim tehnecijem Tc 99m u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre nije opisana (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija

U kliničkim ispitivanjima ocijenjena je primjena u starijih bolesnika u dobi od 65 godina ili više godina (32%); nisu identificirani sigurnosni problemi. Ne preporučuje se prilagodba doze ovisna o dobi.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Lymphoseek u djece i adolescenata u dobi mlađoj od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ovaj lijek mora se obilježiti radioaktivnim sredstvom prije primjene u bolesnika. Radioaktivno obilježeni lijek je bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica.

Nakon radioaktivnog obilježavanja, lijek je moguće primijeniti intradermalnom, supkutanom, intratumorskom ili peritumorskom injekcijom.

U slučaju melanoma primjena je intradermalna, jednom injekcijom ili dozom podijeljenom u više injekcija.

U slučaju raka dojke, primjena je intradermalna, subareolarna (jednom injekcijom ili dozom podijeljenom u više injekcija) ili peritumorska (dozom podijeljenom u više injekcija).

U slučaju karcinoma pločastih stanica usne šupljine, primjena je peritumorska (dozom podijeljenom u više injekcija).

Jedna bočica od 50 mikrograma sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 50 mikrograma tilmanocepta. No, bočica se mora pripremiti u skladu s uputama te se količina koja odgovara dozi od 50 mikrograma mora primijeniti kao pojedinačna doza u bolesnika.

Volumeni pojedinačnih injekcija ne smiju biti veći od 0,5 mL niti manji od 0,1 mL. Ukupni volumen injekcije ne smije biti veći od 1,0 mL niti manji od 0,1 mL. Razrjeđivanje lijeka u volumenima većima od 1,0 mL može utjecati na *in vivo* dispoziciju lijeka Lymphoseek.

Za upute o pripremi i kontroli radiokemijske čistoće radiofarmaceutika vidjeti dio 12.

Za pripremu bolesnika vidjeti dio 4.4.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili bilo koju komponentu radioaktivno obilježenog lijeka.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Moguće reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije

Potrebno je uvijek uzeti u obzir mogućnost preosjetljivosti, uključujući teške, po život opasne, smrtonosne anafilaktičke / anafilaktoidne reakcije.

Ako nastupi reakcija preosjetljivosti ili anafilaktička reakcija, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i započeti s intravenskim liječenjem ako je potrebno. Kako bi se omogućilo trenutno djelovanje u hitnim slučajevima, neophodni lijekovi i medicinska oprema poput endotrahealnog tubusa i ventilatora moraju biti trenutno dostupni.

Procjena individualnog omjera koristi i rizika

Za svakog bolesnika izlaganje zračenju mora biti opravdano vjerojatnom koristi od istog. Primijenjena aktivnost mora u svakom slučaju biti najniža moguća aktivnost koja će osigurati dobivanje potrebnih dijagnostičkih informacija.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika u ovih bolesnika budući da je moguće povećano izlaganje zračenju. Procijenjena doza zračenja u bolesnika neće biti veća od 2,28 mSv čak i ako se ne eliminira niti jedan dio doze od 74 MBq (vidjeti dio 4.2).

Priprema bolesnika

Prije početka pregleda bolesnici moraju biti dobro hidrirani, a učestalo mokrenje prvih nekoliko sati nakon pregleda smanjit će izlaganje bolesnika zračenju.

Posebna upozorenja

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za mjere opreza u vezi s opasnostima za okoliš vidjeti dio 6.6.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dodavanje vrlo velikih volumena sredstva za praćenje ili drugih tvari u obliku injekcije vremenski ili anatomski blizu primjene lijeka Lymphoseek može utjecati na *in vivo* dispoziciju lijeka Lymphoseek. Dodatna sredstva za praćenje ne smiju se ubrizgavati unutar 30 minuta prije ili nakon primjene lijeka Lymphoseek.

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Kada se planira primjena radiofarmaceutika u žena reproduktivne dobi, potrebno je isključiti moguću trudnoću. Za svaku ženu kojoj je izostala mjesečnica mora se pretpostaviti da je trudna dok se ne dokaže suprotno. Ako postoji sumnja na trudnoću (ako je u žene izostala mjesečnica, ako je mjesečnica neredovita, itd.), bolesnici je potrebno ponuditi druge metode koje ne uključuju primjenu ionizirajućeg zračenja (ako su iste dostupne).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Lymphoseek u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama, te nije poznato može li Lymphoseek uzrokovati oštećenje fetusa prilikom primjene u trudnica.

Postupci koji uključuju primjenu radionuklida provedeni u trudnica imaju za posljedicu doze zračenja i za fetus. Zbog toga je tijekom trudnoće potrebno provoditi samo neophodne pretrage, pri kojima vjerojatna korist od primjene uvelike premašuje rizik za majku i fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tilmanocept obilježen radioaktivnim tehnejem Tc 99m u majčino mlijeko.

Prije primjene radiofarmaceutika majci koja doji potrebno je razmotriti mogućnost odgode primjene radionuklida sve dok majka ne prekine dojenje, te izabrati najprikladniji radiofarmaceutik, imajući na umu količinu aktivnosti koja se izluči u majčino mlijeko. Ako se primjena smatra neophodnom, potrebno je prekinuti dojenje na 24 sata nakon injekcije, a izdvojeno mlijeko baciti.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka Lymphoseek na plodnosti u životinja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lymphoseek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala 553 bolesnika, najčešće nuspojave bile su:

- nadraženost na mjestu primjene injekcije (0,7%; 4 od 553 bolesnika),
- bol na mjestu primjene injekcije (0,2%; 1 od 553 bolesnika).

Druge nuspojave su bile manje česte, te su bile blage i kratkog trajanja.

Tablični popis nuspojava

U kliničkim ispitivanjima procijenjena je incidencija niže navedenih nuspojava u 553 ispitanika u dobi od 18 ili više godina koji su primili lijek Lymphoseek. Te su reakcije vremenski bile povezane s primjenom lijeka Lymphoseek, ali mogu biti posljedica primjene drugih lijekova ili kirurških postupaka.

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima navedene su niže prema skupinama učestalosti. Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često: hiperkalcemija
Poremećaji živčanog sustava	Manje često: afazija, omaglica, glavobolja, paraestezije
Poremećaji oka	Manje često: zamagljen vid
Srčani poremećaji	Manje često: sinusna tahikardija
Krvožilni poremećaji	Manje često: navale crvenila
Poremećaji probavnog sustava	Manje često: mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često: nadraženost kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često: bol u ekstremitetima, mišićno-koštana bol, bol u vratu, bol u čeljusti

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često: urgencija mokrenja, polakizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često: bol u dojka
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često: iritacija na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene injekcije, osjećaj vrućine
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Manje često: bol na mjestu incizije, seromi, dehiscijencija rane

Izlaganje ionizirajućem zračenju povezano je s nastankom raka i mogućim razvojem nasljednih mana. Budući da kod primjene maksimalne preporučene aktivnosti od 74 MBq efektivna doza zračenja u odraslih osoba (70 kg) iznosi 1,32 mSv, vjerojatnost pojave nuspojava je mala.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Ukupna doza lijeka u injekciji ne smije biti veća od 50 mikrograma tilmanocepta, s ukupnom maksimalnom radioaktivnošću od 74 MBq po dozi. S obzirom na ukupnu dozu lijeka u injekciji, nije vjerojatno kronično niti akutno predoziranje.

Nisu zabilježene kliničke posljedice pri razinama doze 3,7 puta većima od preporučene doze lijeka Lymphoseek u ljudi, niti u životinja kod izloženosti tilmanoceptu 390 puta veće od one očekivane u ljudi.

U slučaju primjene prevelike doze zračenja pri primjeni tilmanocepta, dozu koju je bolesnik apsorbirao potrebno je, kad je to moguće, smanjiti ubrzavanjem eliminacije radionuklida iz tijela čestom mikturicijom ili forsiranom diurezom i čestim mokrenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: dijagnostički radiofarmaceutik, otkrivanje tumora, ATK oznaka: V09IA09.

Mehanizam djelovanja

Lymphoseek je radiofarmaceutik usmjeren na receptor osmišljen kako bi brzo prolazio limfni sustav; on se ciljano veže, nakuplja i zadržava u primarnim, predikcijski ključnim drenažnim limfnim čvorovima (limfni čvorovi čuvari). Djelatna tvar, tilmanocept, specifično se veže na receptorske proteine koji vežu manozu (CD206), a koji se nalaze na površini makrofaga i dendritičnih stanica. Makrofagi su prisutni u visokim koncentracijama u limfnim čvorovima.

Tilmanocept je makromolekula koja se sastoji od više jedinica dietilentriaminpentaacetatne kiseline (DTPA) i manoze, pri čemu je svaka jedinica sintetski povezana s dekstranskom okosnicom od 10 kDa. Manozu djeluje kao supstrat za receptor, a DTPA služi kao kelacijsko sredstvo za označavanje tehnecijem Tc 99m. Srednji promjer tilmanocepta iznosi 7 nm i upravo ta veličina molekule omogućuje pojačan prijelaz u limfne žile što rezultira brзом i konzistentnom eliminacijom s mjesta injekcije.

Nakon rekonstitucije i označavanja, Lymphoseek je predviđen za ubrizgavanje u neposrednu blizinu tumora te se koristi u preoperativnom oslikavanju gama detekcijom stacionarnom gama kamerom (scintigrafija), jednofotonskom emisijskom kompjuteriziranom tomografijom (SPECT), ili SPECT/kompjuteriziranom tomografijom SPECT/CT, i/ili intraoperativno zajedno sa sondom za gama detekciju kako bi se lokalizirali limfni čvorovi čuvari u području limfne drenaže tumora.

U *in vitro* ispitivanjima, tilmanocept obilježen radioaktivnim tehnecijem Tc 99m pokazao je specifično i snažno vezanje za humane CD206 receptore s afinitetom za primarno mjesto vezivanja od $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. U kliničkim ispitivanjima faze I, otprilike 0,5 do 1,8% doze akumulirano je u drenažnim limfnim čvorovima specifičnim vezivanjem nakon 30 minuta. Vezivanje tilmanocepta obilježenog radioaktivnim tehnecijem Tc 99m neovisno je o tipu ili stupnju malignosti tumora.

Klinička djelotvornost

U kliničkim ispitivanjima faze III, tilmanocept obilježen radioaktivnim tehnecijem Tc 99m otkriven je u limfnim čvorovima čuvarima unutar 10 minuta. Vanjskim oslikavanjem pomoću gama kamere utvrđeno je da se vezani tilmanocept obilježen radioaktivnim tehnecijem Tc 99m zadržava u istim drenažnim limfnim čvorovima do 30 sati. Preoperativna limfoscintigrafija provedena je u 100% bolesnika s melanomom, 100% bolesnika s karcinomom pločastih stanica glave i vrata, te u 82% bolesnika s rakom dojke. Ukupna stopa preklapanja lokalizacije limfnog čvora (utvrđene radioaktivnom detekcijom) na nalazu preoperativne limfoscintigrafije i intraoperativnog utvrđivanja limfnih čvorova iznosila je 97,8% za sve bolesnike.

U kliničkim ispitivanjima faze III provedenima u bolesnika s rakom dojke označavanih kako tilmanoceptom obilježenim radioaktivnim tehnecijem Tc 99m tako i vitalnom plavom bojom, tilmanocept obilježen radioaktivnim tehnecijem Tc 99m lokalizirao je u 99,91% bolesnika s prosječnih 2,08 lokaliziranih limfnih čvorova čuvara po bolesniku prema meta analizama metoda fiksnih učinaka. Ove stope su značajno više ($p < 0,0001$) u usporedbi s podacima iz meta analize stopa lokalizacije metodom nasumičnih učinaka dostupnim u objavljenoj literaturi za koloidna sredstva za limfatičko označavanje koja se primjenjuju u europskoj kliničkoj praksi. U meta analizi metoda fiksnih učinaka u dva ispitivanja faze 3, tilmanocept obilježen radioaktivnim tehnecijem Tc 99m lokaliziran je u 99,99% kirurški odstranjenih limfnih čvorova obojanih plavom vitalnom plavom bojom (konkordancija). Alternativno, vitalna plava boja lokalizirana je u 66,96% kirurški odstranjenih limfnih čvorova otkrivenih pomoću tilmanocepta obilježenog radioaktivnim tehnecijem Tc 99m (reverzna konkordancija).

U kliničkim ispitivanjima faze III provedenima u bolesnika s melanomom označivanih kako tilmanoceptom obilježenim radioaktivnim tehnecijem Tc 99m tako i vitalnom plavom bojom, tilmanocept obilježen radioaktivnim tehnecijem Tc 99m lokaliziran je u 99,89% bolesnika s prosječnih 2,30 lokaliziranih limfnih čvorova čuvara po bolesniku prema meta analizama metoda fiksnih učinaka. Ove stope su značajno više ($p < 0,0001$) u usporedbi s podacima iz meta analize stopa lokalizacije metodom nasumičnih učinaka dostupnim u objavljenoj literaturi za koloidna sredstva za limfatičko označavanje koja se primjenjuju u europskoj kliničkoj praksi. U meta analizi metoda fiksnih učinaka dva ispitivanja faze 3, tilmanocept označen radioaktivnim tehnecijem Tc 99m lokaliziran je u 99,99% kirurški odstranjenih limfnih čvorova obojenih vitalnom plavom bojom (konkordancija). Alternativno, vitalna plava boja lokalizirana je u 63,50% kirurški odstranjenih limfnih čvorova otkrivenih pomoću tilmanocepta obilježenog radioaktivnim tehnecijem Tc 99m (reverzna konkordancija).

U jednom kliničkom ispitivanju faze 3 provedenom u bolesnika s intraoralnim ili kutanim karcinomom pločastih stanica, tilmanocept obilježen radioaktivnim tehnecijem Tc 99m lokalizirao je limfne čvorove čuvaru u 97,59% bolesnika koji su podvrgnuti evaluaciji limfnih čvorova. U odnosu na patološki status skupine limfnih čvorova dobiven potpunom disekcijom limfnih čvorova, tilmanocept obilježen radioaktivnim tehnecijem Tc 99m točno je lokalizirao limfne čvorove čuvaru koji ukazuju na metastatski tumor u 38 od 39 bolesnika, s postotkom lažno negativnog rezultata od 2,56%. Cjelokupna točnost tilmanocepta obilježenog radioaktivnim tehnecijem Tc 99m u identifikaciji stvarno pozitivnih i stvarno negativnih bolesnika u odnosu na patološki nalaz u lokaliziranim limfnim čvorovima iznosila je 98,80%.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lymphoseek u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za vizualizaciju limfatičke drenaže solidnih malignih tumora u dijagnostičke svrhe (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Završena su dva klinička ispitivanja faze I u bolesnika s rakom dojke i jedno ispitivanje faze I u bolesnika s melanomom. Svrha ispitivanja uključivala je radiofarmakokinetičku evaluaciju lijeka Lymphoseek.

Distribucija

U jednom ispitivanju faze I provedenom u bolesnika s rakom dojke, Lymphoseek testiran u sve tri doze (4, 20, i 100 mikrograma) brzo je eliminiran s mjesta injekcije (konstante stope eliminacije bile su u rasponu od 0,222/h do 0,278/h). Unos tilmanocepta obilježenog radioaktivnim tehnecijem Tc 99m u primarni čvor čuvar rastao je ovisno o dozi ($p=0,009$): pri primjeni injekcije lijeka Lymphoseek u dozi od 4, 20 odnosno 100 mikrograma, primarne razine u čvoru čuvaru (L_{SN}) iznosile su $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol odnosno $10,58 \pm 8,43$ pmol tilmanocepta obilježenog tehnecijem Tc 99m. Postotak ubrizgane doze koji je dosegao primarni čvor čuvar ($\%ID_{SN}$) iznosio je $0,05\% \pm 0,10\%$, $0,52\% \pm 0,38\%$, odnosno $0,21\% \pm 0,17\%$ u skupini koja je primala 4, 20, odnosno 100 mikrograma lijeka Lymphoseek. U plazmi je vrijednost $\%ID$ po gramu za dvije razine doze dosegla vrhunac nakon 4 sata, pri čemu su srednje vrijednosti za doze od 4 i 100 mikrograma iznosile $0,0090\%/g \pm 0,0048\%/g$, odnosno $0,0039\%/g \pm 0,0046\%/g$. Doza od 20 mikrograma dosegla je vrhunac nakon 2,5 sata s prosječnim $\%ID/g$ od $0,0023\%/g \pm 0,0005\%/g$.

U drugom ispitivanju faze I provedenom u bolesnika s rakom dojke, u kojem je bolesnicima ubrizgan lijek Lymphoseek u dozi od 20 mikrograma, srednja vrijednost konstante stope eliminacije tilmanocepta obilježenog radioaktivnim tehnecijem Tc 99m iznosila je 0,299/h, a poluvijek na mjestu primjene iznosio je 2,6 h. U skupini koja je primila injekciju 3 sata prije kirurškog zahvata $\%ID_{SN}$ iznosio je $1,68\% \pm 1,22\%$, a $1,81\% \pm 2,19\%$ u skupini koja je primila injekciju lijeka Lymphoseek 16 sati prije kirurškog zahvata.

U jednom ispitivanju faze I provedenom u bolesnika s melanomom, Lymphoseek testiran u sve tri doze (20, 100 i 200 mikrograma) eliminiran je s mjesta injekcije konstantom stope eliminacije u rasponu od 0,227/h do 0,396/h, rezultirajući poluvijekom na mjestu primjene od 1,75 do 3,05. Unos tilmanocepta obilježenog radioaktivnim tehnecijem Tc 99m u primarni čvor čuvar rastao je ovisno o dozi: pri primjeni lijeka Lymphoseek u dozama 20, 100 i 200 mikrograma, L_{SN} vrijednosti iznosile su od $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol, odnosno $58,2 \pm 41,2$ pmol tilmanocepta obilježenog radioaktivnim tehnecijem Tc 99m. Za dozu od 20 mikrograma $\%ID_{SN}$ nakupljen u primarnom limfnom čvoru čuvaru iznosio je 0,50%, 0,35% za 100 mikrograma, 0,58% za 200 mikrograma lijeka Lymphoseek. Vrijednost $\%ID$ u plazmi po gramu za razine dvije doze dosegao je vrhunac nakon 15 minuta, pri čemu su srednje vrijednosti za doze od 20 i 200 mikrograma bile $0,0104\%/g \pm 0,0135\%/g$, odnosno $0,0065\%/g \pm 0,0082\%/g$. Doza od 100 mikrograma dosegla je vrhunac nakon 1 i 2 sata s prosječnim $\%ID/g$ od $0,0018\%/g \pm 0,001\%/g$ u svakoj vremenskoj točki.

Eliminacija

Tilmanocept obilježen radioaktivnim tehnecijem Tc 99m eliminira se primarno putem bubrega. Metabolizam tilmanocepta obilježenog radioaktivnim tehnecijem Tc 99m nije eksperimentalno ispitan. Tilmanocept se može metabolizirati u jetri na svoje sastavne molekule, prvenstveno do dekstrana (koji se izlučuje putem bubrega i/ili se dalje metabolizira do glukoze), manoze (endogenog šećera) i dietilentriaminpentaacetatne kiseline (koja se izlučuje putem bubrega). Kao i u slučaju svih metabolita, posebice onih koji se u zamjetnoj mjeri eliminiraju putem jetre, očekuje se određena eliminacija tilmanocepta obilježenog radioaktivnim tehnecijem Tc 99m putem žuči.

Vrijednost $\%ID$ za jetru, bubrege i mjehur izračunat na temelju snimanja cijeloga tijela u bolesnika s rakom dojke 1, 2,5 i 12 sati nakon primjene bio je niži od 2,6% u svim vremenima (za sve razine doza zajedno), a $\%ID$ za jetru, bubrege i mjehur izračunat na temelju snimanja cijeloga tijela u bolesnika s melanomom 1 i 12 sati nakon primjene bio je između 1,1% i 3,1% u prvom satu, te se u svim slučajevima smanjio na manje od 1% do 12. sata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti akutnih i ponovljenih doza te genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Trehaloza dihidrat
Glicin (E640)
Natrijev askorbat (E301)
Kositrov(II) klorid dihidrat (E512)
Natrijev hidroksid (E524)
Razrijeđena kloridna kiselina (E507)

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6 i 12.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorena bočica
18 mjeseci.

Nakon radioaktivnog obilježavanja
6 sati. Ne čuvati na temperaturi većoj od 25°C. Čuvajte uz primjenu odgovarajuće zaštite od zračenja.

Sa mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon radioaktivnog obilježavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Čuvanje radiofarmaceutika mora biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 4 ml od stakla tipa I, zatvorena bromobutilne gumenim čepom sa zaštitnim prstenom i kapicom. Jedna bočica sadrži 50 mikrograma tilmanocepta.

Veličina pakiranja je 5 bočica.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opća upozorenja
Radiofarmaceutike moraju preuzimati, koristiti i primjenjivati samo ovlaštene osobe u za to određenim kliničkim uvjetima. Njihovo preuzimanje, čuvanje, uporaba, prijenos i zbrinjavanje podliježu propisima i/ili odgovarajućim odobrenjima nadležnih službenih tijela.

Radiofarmaceutici se moraju pripremiti na način koji zadovoljava i zahtjeve sigurnosti kod zračenja i zahtjeve farmaceutske kvalitete. Treba poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere opreza.

Sadržaj bočice predviđen je samo za pripremu i radioaktivno obilježavanje lijeka Lymphoseek te se ne smije primjenjivati izravno bolesniku bez prethodnog pripremnog postupka. Jedna bočica od 50 mikrograma sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 50 mikrograma tilmanocepta. No, bočica se mora pripremiti u skladu s uputom, te se količina koja odgovara dozi od 50 mikrograma mora primijeniti kao pojedinačna doza u bolesnika; sav višak treba zbrinuti nakon rekonstitucije i primjene, vidjeti dio 12.

Za upute o rekonstituciji i radioaktivnom obilježavanju lijeka prije primjene vidjeti dio 12. Radioaktivno obilježen lijek je bistra, prozirna otopina bez vidljivih čestica.

Ako se za vrijeme pripreme lijeka bočica ošteti, lijek se ne smije koristiti.

Postupci primjene moraju se provesti tako da se rizik od kontaminacije lijeka i ozračivanja osoblja svede na najmanju moguću mjeru. Obavezna je uporaba odgovarajuće zaštitne opreme.

Sadržaj seta nije radioaktivan prije pripreme koja prethodi primjeni. No, nakon dodavanja natrijevog pertehnetata [^{99m}Tc] mora se osigurati primjerena zaštita završnog pripravka.

Primjena radiofarmaceutika rizična je za druge osobe jer može doći do vanjskog zračenja ili kontaminacije uslijed prolijevanja mokraće, povraćanja itd. Zbog toga se moraju poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/955/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenog 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. rujna 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMETRIJA

Tehnecij [^{99m}Tc] nastaje pomoću ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) generatora i raspada se uz emisiju gama zračenja srednje vrijednosti energije 140 keV s poluvijekom od 6,02 sata na tehnecij [^{99m}Tc], koji se, s obzirom na svoj dugi poluvijek od $2,13 \times 10^5$ godina, može smatrati polustabilnim.

Procjena doze zračenja za mnoge organe temelji se na metodi („referentni čovjek“) koju je razvio odbor MIRD (engl. *Medical Internal Radiation Dose*) i vrijednostima MIRD S, a temelji se na biološkim podacima o unosu u organe i eliminaciji iz krvotoka.

Doze zračenja za organe i tkiva za prosječnog bolesnika (70 kg) po MBq radioaktivno obilježenog lijeka Lymphoseek prikazane su u tablici 1. i tablici 2.

Tablica 1. Procijenjena apsorbirana doza za lijek Lymphoseek u bolesnika s rakom dojke^a

Procijenjena apsorbirana doza zračenja za rak dojke, mGy/MBq	
Ciljni organ	Odrasla osoba
mozak	0,0002
dojka (mjesto injekcije)	0,0897
stijenka žučnog mjehura	0,0019
stijenka donjeg debelog crijeva	0,0007
tanko crijevo	0,0005
želudac	0,0010
stijenka gornjeg debelog crijeva	0,0007
bubreg	0,0101
jetra	0,0018
pluća	0,0020
mišić	0,0005
jajnici	0,0101
crvena koštana srž	0,0007
kost	0,0010
slezena	0,0015
testisi	0,0027
timus	0,0063
štitna žlijezda	0,0048
mokraćni mjehur	0,0032
cijelo tijelo (krv) ^b	0,0011
Efektivna doza (E) (muškarci, mSv/MBq)	0,01600
Efektivna doza (E) (žene, mSv/MBq)	0,01785

^a Izračunato na temelju podataka 18 bolesnika oboljelih od raka dojke koji su primili četiri peritumorske injekcije u dozama od 4, 20 i 100 mikrograma lijeka Lymphoseek.

^b Krv predstavlja izlaganje cijelog tijela, odvojeno od neovisnih mjerenja drugih organa i tkiva.

Table 2. Procijenjena apsorbirana doza za lijek Lymphoseek u bolesnika s melanomom^a

Procijenjena apsorbirana doza zračenja za melanom, mGy/MBq	
Ciljni organ	Odrasla osoba s melanomom
mozak	0,0050
dojka (mjesto injekcije)	0,0427
stijenka žučnog mjehura	0,0038
stijenka donjeg debelog crijeva	0,0031
tanko crijevo	0,0032
želudac	0,0030
stijenka gornjeg debelog crijeva	0,0031
bubreg	0,0150
jetra	0,0050
pluća	0,0032
mišići	0,0024
jajnici	0,0162
crvena koštana srž	0,0027
kost	0,0047
slezena	0,0032
testisi	0,0056
timus	0,0031

štitna žlijezda	0,0025
mokraćni mjehur	0,0076
cijelo tijelo (krv) ^b	0,0030
Efektivna doza (E) (muškarci, mSv/MBq)	0,01094
Efektivna doza (E) (žene, mSv/MBq)	0,01357

^a Izračunato na temelju podataka 18 bolesnika oboljelih od melanoma koji su primili četiri intradermalne injekcije u dozama od 20, 100 i 200 mikrograma lijeka Lymphoseek.

^b Krv predstavlja izlaganje cijelog tijela, odvojeno od neovisnih mjerenja drugih organa i tkiva.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Sigurnost pri zračenju – rukovanje lijekom

Koristite vodootporne rukavice, djelotvornu zaštitu od zračenja i odgovarajuće mjere sigurnosti prilikom rukovanja lijekom Lymphoseek kako biste izbjegli nepotrebno ozračivanje bolesnika, zaposlenika, kliničkog osoblja i drugih osoba.

Radiofarmaceutike smiju primjenjivati ili njihovu primjenu nadgledati samo kvalificirani zdravstveni djelatnici sa specifičnom obukom i iskustvom u sigurnoj primjeni i rukovanju radionuklidima, i čije su iskustvo i obuku odobrile odgovarajuće vladine agencije koje izdaju licence za primjenu radionuklida.

Upute za radioaktivno obilježavanje bočice tilmanocept praška doze 50 mikrograma tehnecijem Tc 99m - opće preporuke

Bočice, kao dio seta, su sterilne, nepirogene i predviđene isključivo za potrebe pripreme lijeka Lymphoseek. Ne primjenjujte nepripremljene bočice seta izravno bolesniku.

Pridržavajte se aseptičkih postupaka tijekom pripreme i primjene.

Pridržavajte se odgovarajućih mjera zaštite od zračenja tijekom pripreme i primjene. Upotrijebite zaštitu od zračenja za radioaktivno obilježeni lijek Lymphoseek kako biste spriječili izlaganje zračenju.

Koristite samo eluate iz generatora tehnecija Tc 99m koji su prethodno eluirani unutar 8 sati. Za najviši stupanj radiokemijske čistoće, rekonstituirajte svježe eluiranim eluatima generatora tehnecija Tc 99m.

Reakcije prilikom obilježavanja tehnecijem Tc 99m ovise o održavanju iona kositra u reduciranom stanju. Injekcija natrijevog pertehnetata (Tc 99m) koja sadrži oksidanse ne smije se koristiti za rekonstituciju ovog seta. Bočice su zabrtvljene pod dušikom; zrak ili kisik su štetni za sadržaj bočice te se stoga bočica ne smije odzračivati.

Lymphoseek, radioaktivno obilježena otopina za injekciju mora biti iskorištena u roku od 6 sati nakon rekonstitucije. Ovisno o predviđenom zahvatu, doza u trenutku primjene ne smije sadržavati razinu Tc 99m radioaktivnosti manju od one predviđene za kirurški zahvat koji se obavlja na isti dan (18,5 MBq) odnosno one predviđene za kirurški zahvat koji se obavlja sljedećeg dana (74 MBq).

Utvrđivanje volumena injekcije

Lymphoseek se može primijeniti u bolesnika kao jedna injekcija ili kao jedna doza podijeljena u više injekcija. Prije pripreme utvrdite planirani put primjene i broj injekcija koje želite primijeniti pojedinom bolesniku. Za svaku injekciju pripremite zasebnu štrcaljku. Na temelju planiranog broja injekcijskih štrcaljki i planiranog ukupnog volumena injekcije po bolesniku, utvrdite (pomoću niže navedene tablice 3.) rekonstituirani volumen bočice radioaktivno obilježenog lijeka Lymphoseek.

Nakon što se rekonstituiraju i radioaktivno obilježi, svaka bočica lijeka Lymphoseek treba sadržavati 50 mikrograma lijeka s dodatnim suviškom ako se pripremi u skladu s uputom i primijeni kako je navedeno u tablici 3. Suvišak iznosi 12,5 mikrograma kako bi se omogućilo ispitivanje radiokemijske čistoće i kako bi se

osigurala isporuka doze od 50 mikrograma tilmanocepta. Ukupan sadržaj bočice ne smije se primijeniti samo jednom bolesniku. Radioaktivno obilježeni lijek potrebno je iskoristiti u roku od 6 sati nakon pripreme. Neiskorišteni lijek bacite.

Tablica 3.: Injekcije lijeka Lymphoseek prema volumenu injekcije

Željeni broj injekcija	Ukupan volumen koji se ubrizgava	Ukupan volumen rekonstituirane bočice lijeka Lymphoseek
1 x 0,1 mL injekcija	0,1 mL	0,125 mL
5 x 0,1 mL injekcije, ili 2 x 0,25 mL injekcije, ili 1 x 0,5 mL injekcija	0,5 mL	0,625 mL
5 x 0,2 mL injekcije, ili 4 x 0,25 mL injekcije, ili 2 x 0,5 mL injekcije	1,0 mL	1,25 mL

Način pripreme

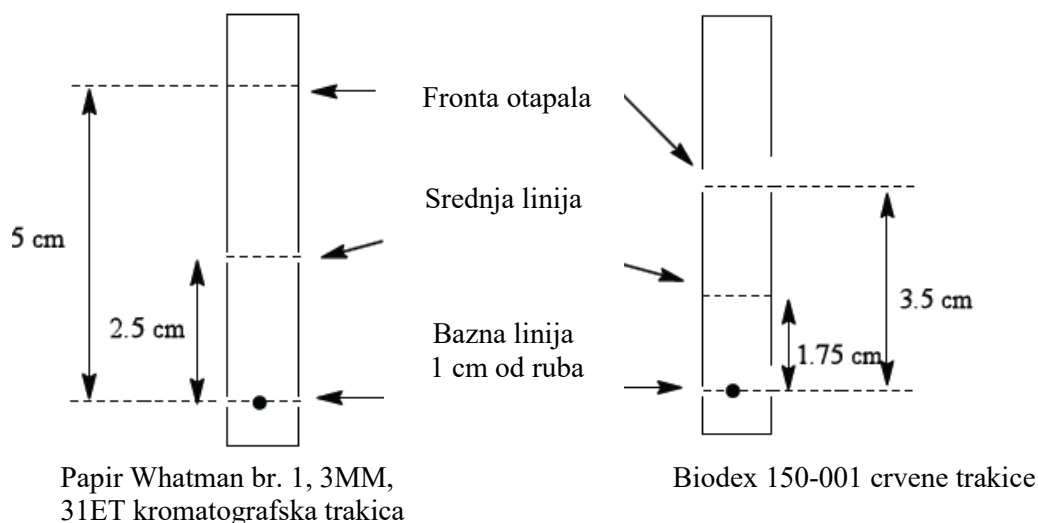
Priprema radioaktivno obilježene otopine lijeka Lymphoseek za injekciju iz seta obavlja se sljedećim aseptičkim postupkom:

- Prije radioaktivnog obilježavanja provjerite cjelovitost bočice praška tilmanocepta. Ne koristite ako se bočica čini oštećenom.
- Za radioaktivno obilježavanje iskoristite otopinu natrijevog pertehnetata (Tc 99m) iz tehnecij Tc 99m generatora unutar 8 sati od njegove elucije.
- Ne odzračujte bočicu praška tilmanocepta prije ili tijekom radioaktivnog obilježavanja.
- Pomoću sterilne štrcaljke aseptičkim postupkom uvucite otprilike 23,1 MBq ili 92,5 MBq otopine natrijevog pertehnetata (Tc 99m) u otprilike 0,125 mL volumena (za bočicu rekonstituiranog volumena od 0,125 mL) ili otprilike 0,5 mL volumena (za bočicu rekonstituiranog volumena od 0,625 mL ili 1,25 mL). Analizirajte štrcaljku kako biste utvrdili aktivnost tehnecija Tc 99m kalibratorom doze.
- Prije radioaktivnog obilježavanja, zapišite količinu radioaktivnosti, rekonstituirani volumen bočice, datum i vrijeme, rok trajanja i broj serije u prostor predviđen na naljepnici bočice radioaktivnog lijeka i zalijepite je na bočicu praška tilmanocepta. Stavite bočicu u zaštitu od zračenja i očistite pregradu alkoholnom maramicom.
- Aseptičkom tehnikom dodajte otopinu natrijevog pertehnetata (Tc 99m) (iz prethodnog koraka d) u bočicu praška tilmanocepta. Bez izvlačenja igle izvadite jednaki volumen plina iznad otopine (tzv. *headspace* plina). Ne odzračujte.
- Izvadite iglu, pažljivo vrtite bočicu kako biste promiješali sadržaj te zatim ostavite bočicu da stoji pri sobnoj temperaturi najmanje 15 minuta.
- Po potrebi aseptičkom tehnikom dodajte sterilnu 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida (9 mg/mL) za injekciju u radioaktivno obilježeni lijek u bočici praška tilmanocepta kako biste dobili rekonstituirani volumen bočice od 0,125 mL, 0,625 mL ili 1,25 mL prije punjenja bolesniku pripadajuće doze u jednu ili više štrcaljki. Kako biste normalizirali pritisak, izvucite jednaki volumen plina iznad otopine.
- Analizirajte ukupnu radioaktivnost u radioaktivno obilježenoj bočici kalibratorom doze. Napišite koncentraciju aktivnosti tehnecija Tc 99m, ukupni volumen, vrijeme i datum analize, rok trajanja i broj serije na naljepnicu za zaštitu koja se isporučuje sa setom. Zalijepite naljepnicu na zaštitu.
- Utvrđite radiokemijsku čistoću radioaktivno obilježenog lijeka kako je niže opisano.
- Izvadite potreban volumen radioaktivno obilježenog lijeka u potreban broj štrcaljki. Analizirajte štrcaljke kalibratorom doze. Zapišite količinu radioaktivnosti, datum i vrijeme analize, volumen i rok trajanja (koje ne smije premašiti 6 sati od trenutka pripreme) na naljepnicu štrcaljke i zalijepite na štrcaljku(e).
- Pohranite radioaktivno obilježeni lijek u zaštitu. Ne čuvajte na temperaturi većoj od 25°C. Upotrijebite unutar roka trajanja navedenog na naljepnici.

Utvrđivanje radiokemijske čistoće radioaktivno obilježenog lijeka Lymphoseek

Sljedećom metodom utvrdite radiokemijsku čistoću radioaktivno obilježenog lijeka Lymphoseek pomoću instantne tankoslojne kromatografije (ITLC) primjenom papira Whatman br. 1, 3MM, 31ET Chr ili crvenih trakica Biodex 150-001 (celulozni papir za kromatografiju):

- a. Kako je prikazano niže na slici, olovkom označite na kromatografskoj trakici baznu liniju, srednju liniju i frontu otapala:



- b. Primijenite malu kapljicu (3 - 10 mikrolitara) radioaktivno obilježenog lijeka u središte bazne linije kromatografske trakice.
- c. Stavite trakicu u kromatografsku komoru koja sadrži 1 mL acetona kao otopinu za razvijanje. Ostavite otapalo da migrira do fronte otapala (5 cm od donjeg ruba papira Whatman i 3,5 cm za trakicu Biodex). Izvadite trakicu iz komore, ostavite je da se osuši i prerežite je na pola. Izbrojite svaku polovicu trakice odgovarajućim uređajem za brojanje radioaktivnosti (kalibrator doze ili multikanalni analizator).
- d. Izračunajte postotak radiokemijske čistoće kako slijedi (% RCP):

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Brojevi (aktivnost) u donjoj polovici}}{\text{Brojevi (aktivnost) u donjoj polovici} + \text{Brojevi (aktivnost) u gornjoj polovici}} \times 100$$

- e. Ne koristite radioaktivno obilježeni Lymphoseek ako je radiokemijska čistoća manja od 90%.

Dobivanje slike/označavanje limfnog čvora čuvara

Primjene u slučaju raka dojke, melanoma i karcinoma pločastih stanica oralne šupljine u odraslih:

- U kliničkim ispitivanjima, bolesnici primaju lijek Lymphoseek do 30 sati prije kirurškog zahvata. Ručni gama brojač (bilo koja ručna sonda za otkrivanje gama zračenja) korišten je intraoperativno za identifikaciju limfnih čvorova čuvara lokaliziranih tehnecijem Tc 99m. U kliničkim ispitivanjima lijeka Lymphoseek, ispitivači su koristili pravilo praga za pozitivnu lokalizaciju tehnecija Tc 99m koji je procijenjen zbrajanjem pozadinske radioaktivnosti plus tri standardne devijacije prosječnog pozadinskog broja (tj. *tri sigma pravilo*, predstavljajući >99,7% izglednu razliku u odnosu na pozadinu) [vidjeti tablicu 4.]. Pozadinski brojevi se tipično utvrđuju na temelju tkiva koje se nalazi najmanje 20 cm distalno u odnosu na mjesto injekcije.

Tablica 4.: Primjeri praga tri sigma pravila

Pozadinski broj ^a	Tri sigma vrijednost praga
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Prosječna tri brojanja od 2 sekunde ili jedno brojanje od 10 sekundi

- Sva sredstva za limfatičko označavanje koriste elemente limfatičkog sustava za distribuciju. Oslikavanje i detekcija limfnih čvorova čuvara lijekom Lymphoseek ovisi o njegovom specifičnom molekularnom ciljnom djelovanju i vezivanju na retikuloendotelne stanice unutar limfnih čvorova. Distorzija pozadinske arhitekture limfatičkog sustava i funkcije ranijim opsežnim kirurškim zahvatom, zračenjem ili zbog metastatske bolesti može rezultirati smanjenom lokalizacijom lijeka Lymphoseek u limfnim čvorovima. Na temelju kliničkih ispitivanja, stopa lokalizacije (postotak svih bolesnika s najmanje jednim „toplim“ čvorom) i stupanj lokalizacije (prosječan broj „toplih“ čvorova po bolesniku) lijeka Lymphoseek ne ovise o radiofarmaceutskoj tehnici ubrizgavanja. Primjena lijeka Lymphoseek nadopunjuje palpaciju, klinički pregled i druge postupke bitne za lokalizaciju limfnoga čvora. Intraoperativno limfatičko označavanje primjenom gama kamere može započeti najranije 15 minuta nakon injekcije i unutar 30 sati (za kirurški zahvat koji se izvodi sljedećeg dana) nakon primjene lijeka Lymphoseek.
- Nakon injekcije lijeka Lymphoseek može se provesti vanjsko oslikavanje gama kamerom. Preporučeno vrijeme za preoperativno oslikavanje iznosi 15 minuta nakon injekcije, no može započeti najranije nakon 10 minuta. Učinkovit preoperativni postupak oslikavanja uključuje planarnu scintigrafiju gama kamerom, SPECT i SPECT/CT. Iako su isti komplementarni s intraoperativnim gama probirom, slike dobivene na takav način ne mogu se smatrati zamjenom za stručni i temeljiti intraoperativni probir ručnom sondom za gama detekciju.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Lymphoseek 50 mikrograma set za pripremu radiofarmaceutika
tilmanocept

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 50 mikrograma tilmanocepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Trehaloza dihidrat

Glicin (E640)

Natrijev askorbat (E301)

Kositrov(II) klorid dihidrat

Natrijev hidroksid (E524)

Razrijeđena kloridna kiselina (E507)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Set za pripremu radiofarmaceutika
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Upute za rekonstituciju i radioaktivno obilježavanje lijeka uključeni su u ovo pakiranje.

Za primjenu injekcijom nakon radioaktivnog obilježavanja.

Za intradermalnu, supkutanu, intratumoralnu ili peritumoralnu primjenu nakon radioaktivnog obilježavanja natrijevim pertehnetatom (^{99m}Tc).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Radioaktivno obilježena otopina može se koristiti tijekom 6 sati ako se čuva na temperaturi ispod 25°C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/955/001 5 bočica

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lymphoseek 50 mikrograma set za pripravu radiofarmaceutika
tilmanocept

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu injekcijom nakon radioaktivnog obilježavanja natrijevim pertehnetatom (^{99m}Tc).

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Sadrži suvišak.

Navidea

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na zaštitnom pakiranju, koja se primjenjuje nakon radioaktivnog obilježavanja

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lymphoseek 50 mikrograma otopina za injekciju
tehnećij (^{99m}Tc) tilmanocept

Za intradermalnu, supkutanu, intratumoralnu ili peritumoralnu primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu injekcijom

3. ROK VALJANOSTI

Uporaba u roku od 6 sati nakon radioaktivnog obilježavanja.

Rok valjanosti: _____ vrijeme / datum

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Ukupna aktivnost: _____ MBq

Ukupan volumen: _____ mL

Vrijeme kalibracije: _____ vrijeme / datum

6. DRUGO

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C

Sadrži suvišak.



B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lymphoseek 50 mikrograma set za pripravu radiofarmaceutika tilmanocept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika specijalista nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lymphoseek i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Lymphoseek
3. Kako primjenjivati Lymphoseek
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lymphoseek
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lymphoseek i za što se koristi

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe u odraslih. To znači da se koristi u slučaju raka dojke, melanoma ili raka usne šupljine kao pomoć pri prikupljanju informacija o bolesti. Ovaj lijek nije namijenjen liječenju bolesti.

Prije primjene, prašak u bočici koji sadrži tilmanocept miješa se s radioaktivnim lijekom naziva natrijev pertehnetat (koji sadrži ^{99m}Tc) za pripremu tvari naziva tehnecij (^{99m}Tc) tilmanocept.

Budući da tehnecij (^{99m}Tc) tilmanocept sadrži malu količinu radioaktivnosti, može liječnicima učiniti vidljivima dijelove tijela tijekom ispitivanja kako bi lakše utvrdili je li se rak proširio do mjesta koja se nazivaju „limfni čvorovi“ i koja se nalaze u blizini tumora. Limfni čvorovi koji su najbliže tumoru nazivaju se limfni čvorovi „čuvare“. Ovi limfni čvorovi predstavljaju mjesto gdje su se stanice raka najčešće šire. Nakon što Lymphoseek pronade limfne čvorove čuvare, isti se mogu ukloniti i provjeriti kako bi se utvrdilo sadržavaju li stanice raka. Lymphoseek pronalazi limfne čvorove te se može vidjeti primjenom posebne kamere ili detektora.

Primjena lijeka Lymphoseek podrazumijeva izlaganje malim količinama radioaktivnosti. Vaš liječnik i liječnik specijalist nuklearne medicine smatraju da je klinička korist od ovog postupka s primjenom radiofarmaceutika veća od rizika izlaganja zračenju.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Lymphoseek

Nemojte primjenjivati Lymphoseek

ako ste alergični na tilmanocept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6) ili na bilo koji sastojak radioaktivno obilježenog farmaceutika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku specijalistu nuklearne medicine prije nego primijenite Lymphoseek.

- ako ste imali bilo kakve znakove alergijske reakcije (navedene u dijelu 4) nakon prethodne primjene lijeka Lymphoseek

- ako imate problema s bubrezima ili jetrom (bolesti bubrega ili jetre)

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zato što nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Lymphoseek

Obavijestite svog liječnika specijalista nuklearne medicine ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ovo uključuje i lijekove koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku specijalistu nuklearne medicine za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Morate obavijestiti liječnika specijalista nuklearne medicine prije primjene lijeka Lymphoseek ako postoji mogućnost da ste trudni, ako niste dobili mjesečnicu ili ako dojite. U slučaju bilo kakve sumnje, važno je posavjetovati se s liječnikom specijalistom nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.

Ako ste trudni, liječnik specijalist nuklearne medicine ovaj će lijek primijeniti tijekom trudnoće isključivo ako se očekuje da će korist biti veća od rizika.

Ako dojite, dojenje morate prekinuti i bacati izdojeno mlijeko tijekom 24 sata nakon primjene lijeka Lymphoseek. Pitajte specijalista nuklearne medicine kada možete nastaviti s dojenjem.

Upravljanje vozilima i strojevima

Smatra se kako nije vjerojatno da će Lymphoseek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Vaš liječnik i liječnik specijalist nuklearne medicine obavijestit će Vas kada možete voziti nakon kirurškog zahvata.

Lymphoseek sadrži natrij:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Lymphoseek

Ovaj je lijek ograničen samo za bolničku uporabu.

Postoje strogi zakoni o uporabi, rukovanju i zbrinjavanju radiofarmaceutika. Lymphoseek se primjenjuje samo u posebno kontroliranim prostorima. Ovaj lijek primjenjuju i njime rukuju samo osobe obučene za njegovu sigurnu primjenu. Te će osobe biti posebno oprezne kako bi lijek primijenile na siguran način i govorit će Vam što u pojedinom trenutku rade.

Specijalist nuklearne medicine koji nadgleda postupak odlučiti će o količini lijeka Lymphoseek koja će se koristiti u Vašem slučaju. Liječnik će odrediti najmanju količinu koja je potrebna da bi se dobila željena informacija.

Uobičajena preporučena količina koja se primjenjuje za odrasle je u rasponu od 18,5 do 74 MBq (megabekerel je jedinica kojom se izražava radioaktivnost).

Doza se može podijeliti u nekoliko manjih količina. Ovo znači da liječnik može primijeniti više od jedne injekcije u područje oko tumora.

Prije primjene lijeka Lymphoseek morate:

Pridržavati se uputa koje Vam je dao Vaš liječnik ili liječnik specijalist nuklearne medicine.

Primjena lijeka Lymphoseek i provođenje postupka

Lymphoseek se ubrizgava ispod kože, ispod bradavice, ili u tumor ili oko njega. Mjesto ubrizgavanja ovisi o tipu tumora.

Lymphoseek se primjenjuje jedan dan prije ili na dan zahvata.

Trajanje postupka

Specijalist nuklearne medicine obavijestit će Vas o uobičajenom trajanju postupka.

Specijalist nuklearne medicine koristi posebnu kameru kako bi pronašao Lymphoseek. Kirurg koristi te snimke kako bi utvrdio gdje se nalaze limfni čvorovi čuvari. Kirurg također koristi uređaj kojim pronalazi ^{99m}Tc dio lijeka. ^{99m}Tc ukazuje kirurgu gdje se nalaze limfni čvorovi čuvari.

Ako je limfni čvor čuvar pronađen, kirurg ga uklanja. Ako je prisutno više od jednog limfnog čvora čuvara, kirurzi će ukloniti te čvorove, a limfni čvorovi čuvari se zatim provjeravaju kako bi se utvrdilo jesu li se stanice raka proširile u njih.

Što morate učiniti nakon primjene lijeka Lymphoseek?

Specijalist nuklearne medicine obavijestit će Vas o tome trebate li poduzeti neke posebne mjere opreza nakon primanja ovog lijeka. Ako imate bilo kakvih pitanja, kontaktirajte svog liječnika.

Ako primijenite više lijeka Lymphoseek nego što ste trebali

Predoziranje nije vjerojatno jer ćete primiti posebno odmjerenu dozu lijeka Lymphoseek koju je precizno provjerio liječnik koji nadgleda postupak. Ipak, u slučaju predoziranja primit ćete odgovarajuće liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku specijalistu nuklearne medicine koji nadgleda postupak.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Sljedeće nuspojave mogu se pojaviti uz ovaj lijek:

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- nadraženost ili bol na mjestu primjene injekcije (uključujući dojk i kožu)
- bolna rana, otvaranje rane ili nakupljanje tekućine na mjestu kirurškog zahvata
- mučnina ili omaglica
- zamagljen vid
- poteškoće u govoru
- glavobolja
- ubrzan puls
- česta ili hitna potreba za mokrenjem
- osjećaj topline, peckanja ili trnaca, ili boli u udovima, ramenima, vratu ili čeljusti
- navale crvenila
- visoke razine kalcija u krvi.

Ovaj radiofarmaceutik izlaže bolesnika malim količinama ionizirajućeg zračenja koje se povezuje s minimalnim rizikom od razvoja raka i nasljednih poremećaja.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lymphoseek

Vi nećete morati čuvati ovaj lijek. Za čuvanje ovog lijeka u za to namijenjenom prostoru odgovoran je specijalist. Čuvanje radiofarmaceutika će biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Sljedeće informacije namijenjene su samo specijalistima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Radioaktivno obilježena otopina je stabilna tijekom 6 sati ako se čuva na temperaturi od najviše 25°C.

Radioaktivno obilježeni lijek je bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica. Ne koristiti ako su vidljive čestice i/ili promjena boje.

Radiofarmaceutike treba zbrinuti sukladno nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lymphoseek sadrži:

- Djelatna tvar je tilmanocept. Jedna bočica sadrži 50 mikrograma tilmanocepta.
- Drugi sastojci su trehaloza dihidrat, glicin (E640), natrijev askorbat (E301), kositrov(II) klorid dihidrat, natrijev hidroksid (E524) i razrijeđena kloridna kiselina (E507).

Kako Lymphoseek izgleda i sadržaj pakiranja

Prije uporabe, prašak u bočici miješa se s drugim lijekom naziva natrijev pertehnetat za potrebe pripreme tvari naziva tehnecij (^{99m}Tc) tilmanocept.

Veličina pakiranja

Staklene bočice dolaze u kutiji koja sadrži 5 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjeloviti sažetak opisa svojstava lijeka za Lymphoseek priložen je u pakiranju lijeka kao zaseban dokument na kraju printane verzije upute, koji je od nje odvojiv, a cilj mu je zdravstvenim radnicima pružiti dodatne znanstvene i praktične informacije o primjeni i uporabi ovoga radiofarmaceutika.

Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka [sažetak opisa svojstava lijeka mora biti priložen u kutiji].