

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lymphoseek, 50 mikrogramów, zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mikrogramów tilmanoceptu.
Zestaw nie zawiera radionuklidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego.

Fiolka zawiera jałowy, apirogenny, biały lub białawy liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Znakowany radioizotopem produkt Lymphoseek jest wskazany do stosowania w obrazowaniu i wykrywaniu śródoperacyjnym węzłów chłonnych wartowniczych (ang. sentinel lymph node, SLN), do których spływa chłonka z nowotworu pierwotnego u dorosłych pacjentów z rakiem piersi, czerniakiem lub rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej.

Obrazowanie zewnętrzne oraz ocenę śródoperacyjną można przeprowadzać z zastosowaniem urządzenia do detekcji promieniowania gamma.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Niniejszy produkt leczniczy jest stosowany wyłącznie w lecnictwie zamkniętym.

Ten produkt leczniczy powinien być podawany wyłącznie przez przeszkolony personel medyczny z doświadczeniem technicznym w wykonywaniu i interpretowaniu wyników mapowania wartowniczych węzłów chłonnych.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Lymphoseek to 50 mikrogramów tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m o aktywności 18,5 MBq w dniu zabiegu chirurgicznego lub 74 MBq w przypadku zabiegu planowanego w dniu następnym. Dawki wynoszącej 50 mikrogramów nie należy dostosowywać do masy ciała. Całkowita ilość podanego we wstrzyknięciu produktu nie powinna przekraczać 50 mikrogramów tilmanoceptu, przy maksymalnej radioaktywności całkowitej wynoszącej 74 MBq na dawkę.

Zalecany minimalny czas przeprowadzenia obrazowania to 15 minut po wstrzyknięciu. Śródoperacyjne mapowanie limfatyczne można rozpocząć już po 15 minutach od wstrzyknięcia.

Pacjenci, u których planowany jest zabieg chirurgiczny w dniu wstrzyknięcia, otrzymają produkt znakowany technetem Tc 99m o aktywności 18,5 MBq. Produkt należy podać w ciągu 15 godzin przed planowanym zabiegiem i wykrywaniem śródoperacyjnym.

Pacjenci, u których planowany jest zabieg chirurgiczny dzień po wstrzyknięciu, otrzymają produkt znakowany technetem Tc 99m o aktywności 74 MBq. Produkt należy podać w ciągu 30 godzin przed planowanym zabiegiem i wykrywaniem śródoperacyjnym.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Należy zwrócić szczególną uwagę na aktywność dawki, gdyż w tej grupie pacjentów możliwe jest większe narażenie na promieniowanie. Dawka promieniowania dla pacjenta nie przekroczy 2,28 mSv nawet w przypadku braku eliminacji jakiegokolwiek części dawki 74 MBq.

Nie przeprowadzono badań dla szerokiego zakresu dawek ani badań z dostosowaniem dawki z użyciem tego produktu leczniczego w standardowych ani w specjalnych grupach pacjentów. Nie opisano farmakokinetyki tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentów w wieku powyżej 65 lat (32%) objęto badaniami klinicznymi; nie zidentyfikowano problemów związanych z bezpieczeństwem. Nie zaleca się dostosowywania dawki na podstawie wieku pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lymphoseek u dzieci ani u młodzieży poniżej 18. roku życia. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy wyznakować radioizotopem przed jego podaniem pacjentowi. Wyznakowany radioizotopem produkt ma postać przejrzystego, bezbarwnego roztworu bez widocznych cząstek.

Po wyznakowaniu radioizotopem produkt można podać we wstrzyknięciu śródskórnym, podskórnym, do guza lub około guza.

W przypadku czerniaka produkt podaje się śródskórnym we wstrzyknięciu pojedynczym lub w wielu podzielonych wstrzyknięciach.

W przypadku raka piersi produkt podaje się śródskórnym, pod gruczołem sutkowym (we wstrzyknięciu pojedynczym lub w wielokrotnych wstrzyknięciach podzielonych) lub około guza (w wielokrotnych wstrzyknięciach podzielonych).

W przypadku raka płaskonabłonkowego jamy ustnej produkt podaje się około guza (w wielokrotnych wstrzyknięciach podzielonych).

Każda fiolka o zawartości 50 mikrogramów zawiera dodatkowy nadmiar produktu leczniczego, aby zapewnić podanie 50 mikrogramów tilmanoceptu. Jednak konieczne jest przygotowanie fiołki zgodnie z instrukcją i wykorzystanie 50 mikrogramów do sporządzenia dawki dla jednego pacjenta.

Pojedyncze objętości wstrzyknięć nie powinny być większe niż 0,5 ml ani być mniejsze niż 0,1 ml. Całkowita wstrzykiwana objętość nie powinna być większa niż 1,0 ml ani być mniejsza niż 0,1 ml.

Rozcieńczenie produktu w objętościach większych niż 1,0 ml może mieć wpływ na rozmieszczenie produktu Lymphoseek *in vivo*.

W celu zapoznania się z instrukcją przygotowania i kontroli czystości radiochemicznej preparatu radiofarmaceutycznego patrz punkt 12.

W celu uzyskania informacji dotyczących przygotowania pacjenta patrz punkt 4.4.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub którykolwiek składnik produktu znakowanego radioizotopem.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Możliwość wystąpienia nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznych

Należy zawsze rozważyć możliwość wystąpienia nadwrażliwości, w tym ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych reakcji anafilaktycznych/anafilaktoidalnych.

Jeżeli dojdzie do nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznych, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i w razie konieczności rozpocząć leczenie dożylnie. Aby możliwe było podjęcie bezzwłocznych działań ratunkowych, muszą być dostępne niezbędne produkty lecznicze oraz sprzęt taki jak rurki intubacyjne i respirator.

Indywidualne uzasadnienie stosunku korzyści do ryzyka

W przypadku każdego pacjenta narażenie na promieniowanie musi być uzasadnione możliwą korzyścią. Podawana aktywność powinna być w każdym przypadku tak mała, jak to możliwe do uzyskania wymaganej informacji diagnostycznej.

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, gdyż w tej grupie pacjentów możliwe jest większe narażenie na promieniowanie. Szacowana dawka promieniowania dla pacjenta nie przekroczy 2,28 mSv nawet w przypadku braku eliminacji jakiegokolwiek części dawki 74 MBq (patrz punkt 4.2).

Przygotowanie pacjenta

Przed rozpoczęciem badania pacjent powinien być dobrze nawodniony, a częste oddawanie moczu w ciągu pierwszych godzin po zakończeniu badania zmniejszy jego narażenie na promieniowanie.

Szczególne ostrzeżenia

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, czyli jest praktycznie „wolny od sodu”.

Środki ostrożności dotyczące zagrożenia dla środowiska, patrz punkt 6.6.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podawanie bardzo dużych objętości znaczników lub innych produktów do wstrzykiwań w niewielkiej odległości czasowej lub anatomicznej względem produktu Lymphoseek może wpłynąć na rozmieszczenie produktu Lymphoseek *in vivo*. W ciągu 30 minut od podania produktu Lymphoseek nie należy wstrzykiwać dodatkowych znaczników.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym

Gdy konieczne jest podanie preparatów radiofarmaceutycznych kobiecie w wieku rozrodczym, ważne jest ustalenie, czy dana kobieta jest w ciąży. Dopóki nie zostanie to wykluczone, należy założyć, że każda kobieta, u której nie wystąpiła miesiączka, jest w ciąży. W razie niepewności co do potencjalnej ciąży (jeżeli u kobiety nie wystąpiła miesiączka, jeżeli miesiączka jest bardzo nieregularna itp.), należy zaproponować pacjentce alternatywne techniki niewykorzystujące promieniowania jonizującego (jeśli takie istnieją).

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Lymphoseek u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję i nie wiadomo, czy produkt Lymphoseek może powodować uszkodzenie płodu po jego podaniu kobiecie w ciąży.

Zabiegi z użyciem radionuklidów przeprowadzane u kobiet w ciąży wiążą się również z pochłanianiem dawek promieniowania przez płód. W związku z tym podczas ciąży badania diagnostyczne należy przeprowadzać jedynie w przypadku bezwzględnej konieczności, gdy przewidywane korzyści znacznie przewyższają ryzyko ponoszone przez matkę i płód.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tilmanocept znakowany technetem Tc 99m jest wydzielany z mlekiem ludzkim.

Przed podaniem preparatów radiofarmaceutycznych matce karmiącej piersią należy rozważyć ewentualne opóźnienie podania radionuklidu do chwili zakończenia karmienia piersią oraz wybór najkorzystniejszego preparatu radiofarmaceutycznego pod względem przenikania aktywności do mleka. Jeżeli podanie preparatu radiofarmaceutycznego uzna się za konieczne, należy przerwać karmienie piersią na 24 godziny po wstrzyknięciu, a odciążony pokarm usunąć.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Lymphoseek na płodność u zwierząt.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lymphoseek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badań klinicznych z udziałem 553 pacjentów były:

- Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia (0,7%; 4 na 553 pacjentów)
- Ból w miejscu wstrzyknięcia (0,2%; 1 na 553 pacjentów)

Inne działania niepożądane były niezbyt częste, o łagodnym przebiegu i krótkim czasie trwania.

Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

W badaniach klinicznych oceniono częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych u 553 pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, którzy otrzymali produkt Lymphoseek. Te działania były czasowo związane z podaniem produktu Lymphoseek i mogły być spowodowane podawaniem pacjentom innych produktów leczniczych lub wykonywaniem innych zabiegów chirurgicznych.

Działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z kategorią częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często

($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często: hiperkalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często: afazja, zawroty głowy, ból głowy, parastezja
Zaburzenia oka	Niezbyt często: niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Niezbyt często: częstoskurcz zatokowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często: zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często: nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: podrażnienie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często: ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi, ból żuchwy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często: parcie na mocz, częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często: ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często: podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie gorąca
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często: ból w miejscu nacięcia, miejscowe nagromadzenie płynu surowiczego, rozejście się brzegów rany

Narażenie na promieniowanie jonizujące wiąże się z wywołaniem nowotworu oraz możliwością pojawienia się wad dziedzicznych. Ponieważ skuteczna dawka po podaniu osobie dorosłej (70 kg) maksymalnej zalecanej aktywności 74 MBq wynosi 1,32 mSv, przewiduje się małe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9. Przedawkowanie

Całkowita ilość podanego we wstrzyknięciu produktu nie powinna przekraczać 50 mikrogramów tilmanoceptu, przy maksymalnej radioaktywności całkowitej wynoszącej 74 MBq na dawkę. Biorąc pod uwagę całkowitą ilość podanego we wstrzyknięciu produktu, prawdopodobieństwo wystąpienia przedawkowania przewlekłego lub ostrego jest niewielkie.

Nie zostały zaobserwowane niepożądane skutki kliniczne po podaniu człowiekowi dawek 3,7-krotnie większych od zalecanej dawki produktu Lymphoseek lub w przypadku narażenia zwierząt na tilmanocept 390-krotnie większego niż przewidywane narażenie u człowieka.

W przypadku przedawkowania w wyniku podania tilmanoceptu pochłoniętą przez pacjenta dawkę promieniowania należy możliwie zmniejszyć poprzez nasilenie eliminacji radionuklidu z organizmu w wyniku częstego oddawania moczu lub wymuszonej diurezy i częstego opróżniania pęcherza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: diagnostyczne preparaty radiofarmaceutyczny do wykrywania nowotworów, kod ATC: V09IA09.

Mechanizm działania

Produkt Lymphoseek to ukierunkowany na receptory preparat radiofarmaceutyczny, który opracowano tak, aby był szybko przenoszony w naczyniach limfatycznych; jest on ukierunkowany na węzły chłonne o kluczowym znaczeniu predykcynym, w których zbierana jest chłonka z guza pierwotnego (węzły chłonne wartownicze) oraz w których produkt ten zostaje zatrzymany i ulega nagromadzeniu. Substancja czynna, tilmanocept swoiście wiąże się z białkami receptora wiążącego mannozę (CD206), które znajdują się na powierzchni makrofagów i komórek dendrytycznych. Makrofagi występują w dużych ilościach w węzłach chłonnych.

Tilmanocept jest makrocząsteczką złożoną z licznych jednostek kwasu dietylenotriaminopentaoctowego (DTPA) i mannozy, z których każda jest syntetycznie przyłączona do rdzenia dekstranowego o masie cząsteczkowej 10 kDa. Mannoza działa jako substrat dla receptora, natomiast DTPA działa jako środek chelatujący do znakowania technetem Tc 99m. Średnia średnica cząsteczki tilmanoceptu wynosi 7 nm, a tak mała wielkość cząsteczki usprawnia jej przenoszenie w naczyniach limfatycznych, co skutkuje szybkim klirensem z miejsca wstrzyknięcia.

Po rekonstytucji i wyznakowaniu, produkt Lymphoseek należy wstrzyknąć w pobliżu guza nowotworowego i wykorzystać w przedoperacyjnym obrazowaniu opartym na wykrywaniu promieniowania gamma w połączeniu ze stacjonarną gamma-kamerą (scyntygrafia), tomografią emisyjną pojedynczych fotonów (SPECT) lub badaniem SPECT/tomografią komputerową (SPECT/CT) i (lub) śródoperacyjnie w połączeniu z sondą promieniowania gamma w celu zlokalizowania węzłów chłonnych wartowniczych na szlaku limfatycznym, w których zbierana jest chłonka z guza nowotworowego.

W badaniach *in vitro* tilmanocept znakowany technetem Tc 99m wykazywał swoiste i silne wiązanie z ludzkimi receptorami CD206 z powinowactwem do głównego miejsca wiązania $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. W badaniach klinicznych fazy I po 30 minutach od 0,5 do 1,8% dawki ulegało nagromadzeniu w węzłach chłonnych w wyniku wiązania swoistego. Wiązanie tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m jest niezależne od rodzaju guza oraz nasilenia choroby.

Skuteczność kliniczna

W badaniach klinicznych fazy 3 tilmanocept znakowany technetem Tc 99m był wykrywalny w wartowniczych węzłach chłonnych w ciągu 10 minut. W analizie opartej na zewnętrznym obrazowaniu wykorzystującym promieniowanie gamma wykazano, że związany tilmanocept znakowany technetem Tc 99m zostaje zatrzymany w tych samych węzłach chłonnych, w których zbierana jest chłonka, przez okres do 30 godzin. Przedoperacyjną limfoscyntyografię przeprowadzono u 100% pacjentów z czerniakiem, 100% pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi oraz 82% pacjentek z rakiem piersi. Ogólny współczynnik zgodności pomiędzy lokalizacją węzłów chłonnych (ustaloną na podstawie wykrywania aktywności promieniotwórczej) z wykorzystaniem przedoperacyjnej limfoscyntygrafii, a śródoperacyjnym badaniem węzłów chłonnych wynosił 97,8% u wszystkich pacjentów.

W badaniach klinicznych fazy 3 przeprowadzonych z udziałem pacjentów z rakiem piersi, u których mapowanie przeprowadzono z zastosowaniem zarówno tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m, jak i niebieskiego barwnika przeżyciowego, tilmanocept znakowany technetem Tc 99m został zlokalizowany u 99,91% pacjentów, ze średnio 2,08 zlokalizowanego węzła wartowniczego przypadającego na jednego pacjenta, zgodnie z metaanalizą w modelu z efektem stałym (ang. fixed effects meta-analyses). Wskaźniki te były znacznie większe ($p < 0,0001$) w porównaniu z wynikami metaanalizy w modelu z efektem losowym dla wskaźników lokalizacji z opublikowanego piśmiennictwa w odniesieniu do koloidalnych środków stosowanych w mapowaniu limfatycznym, które stosuje się w praktyce klinicznej w Europie. W metaanalizie w modelu z efektem stałym dotyczącej dwóch badań klinicznych fazy 3 tilmanocept znakowany technetem

Tc 99m został zlokalizowany w 99,99% wyciętych węzłów chłonnych wybarwionych na niebiesko za pomocą niebieskiego barwnika przeżyciowego (konkordancja). Niebieski barwnik przeżyciowy został zlokalizowany w 66,96% wyciętych węzłów chłonnych wykrytych za pomocą tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m (konkordancja odwrotna).

W badaniach klinicznych fazy 3 przeprowadzonych z udziałem pacjentów z czerniakiem, u których mapowanie przeprowadzono z zastosowaniem zarówno tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m, jak i niebieskiego barwnika przeżyciowego, tilmanocept znakowany technetem Tc 99m został zlokalizowany u 99,89% pacjentów, ze średnio 2,30 zlokalizowanego węzła wartowniczego przypadającego na jednego pacjenta, zgodnie z metaanalizą w modelu z efektem stałym (ang. fixed effects meta-analyses). Wskaźniki te były znacznie większe ($p < 0,0001$) w porównaniu z wynikami metaanalizy w modelu z efektem losowym dla wskaźników lokalizacji z opublikowanego piśmiennictwa w odniesieniu do koloidalnych środków stosowanych w mapowaniu limfatycznym, które stosuje się w praktyce klinicznej w Europie. W metaanalizie w modelu z efektem stałym dotyczącej dwóch badań klinicznych fazy 3 tilmanocept znakowany technetem Tc 99m został zlokalizowany w 99,99% wyciętych węzłów chłonnych wybarwionych na niebiesko za pomocą niebieskiego barwnika przeżyciowego (konkordancja). Niebieski barwnik przeżyciowy został zlokalizowany w 63,50% wyciętych węzłów chłonnych wykrytych za pomocą tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m (konkordancja odwrotna).

W jednym badaniu klinicznym fazy 3 przeprowadzonym u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej lub skóry tilmanocept znakowany technetem Tc 99m umożliwił lokalizację wartowniczych węzłów chłonnych u 97,59% pacjentów, u których przeprowadzono ocenę węzłów chłonnych. W odniesieniu do wyników badań histopatologicznych węzłów chłonnych pobranych w trakcie zabiegu całkowitego wycięcia węzłów chłonnych tilmanocept znakowany technetem Tc 99m dokładnie lokalizował wartownicze węzły chłonne z przerzutami u 38 na 39 pacjentów, przy czym współczynnik wyników fałszywie ujemnych wynosił 2,56%. Ogólna dokładność tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m w identyfikacji pacjentów z prawdziwie dodatnimi i prawdziwie ujemnymi wynikami w odniesieniu do zmian patologicznych w zlokalizowanych węzłach chłonnych wynosiła 98,80%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lymphoseek w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w odniesieniu do stosowania w diagnostycznym obrazowaniu zbierania chłonki ze złośliwych guzów litych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Ukończono dwa badania kliniczne fazy I z udziałem pacjentek z rakiem piersi oraz jedno badanie fazy I z udziałem pacjentów z czerniakiem. Jednym z celów tego badania była ocena właściwości radiofarmakokinetycznych produktu Lymphoseek.

Dystrybucja

W jednym badaniu fazy I przeprowadzonym z udziałem pacjentek z rakiem piersi wszystkie trzy badane dawki produktu Lymphoseek (4, 20 oraz 100 mikrogramów) wykazywały szybki klirens z miejsca wstrzyknięcia (stałe szybkości eliminacji w zakresie od 0,222/h do 0,278/h). Wychwył tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m do głównego węzła wartowniczego zwiększał się w sposób zależny od dawki ($p = 0,009$): po wstrzyknięciu produktu Lymphoseek w dawkach 4, 20 i 100 mikrogramów wartości stężenia tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m w głównym węźle wartowniczym (L_{SN}) wynosiły odpowiednio $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol oraz $10,58 \pm 8,43$ pmol. Procent wstrzykniętej dawki w głównym węźle wartowniczym ($\%ID_{SN}$) u poszczególnych grup pacjentów otrzymujących dawki produktu Lymphoseek wynoszące 4, 20 i 100 mikrogramów wynosił odpowiednio $0,05\% \pm 0,10\%$, $0,52\% \pm 0,38\%$ oraz $0,21\% \pm 0,17\%$. Osoczowy $\%ID$ na gram w odniesieniu do dwóch dawek osiągnął wartość szczytową w 4. godzinie; średnie wartości dla dawek 4 i 100 mikrogramów wynosiły odpowiednio $0,0090\%/g \pm 0,0048\%/g$ oraz $0,0039\%/g \pm 0,0046\%/g$. Dawka 20 mikrogramów osiągnęła wartość szczytową po 2,5 godziny ze średnią wartością $\%ID/g$ wynoszącą $0,0023\%/g \pm 0,0005\%/g$.

W drugim badaniu fazy 1 przeprowadzonym u pacjentek z rakiem piersi, którym podano we wstrzyknięciu 20 mikrogramów produktu Lymphoseek, średnia stała szybkości eliminacji tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m wynosiła 0,299/h, a okres półtrwania w miejscu wstrzyknięcia wynosił 2,6 h. Wartość %ID_{SN} wynosiła 1,68% ± 1,22% w grupie, która otrzymała wstrzyknięcie 3 godziny przed zabiegiem, oraz 1,81% ± 2,19% w grupie, która otrzymała wstrzyknięcie produktu Lymphoseek 16 godzin przed zabiegiem.

W badaniu fazy 1 przeprowadzonym z udziałem pacjentów z czerniakiem w przypadku wszystkich trzech badanych dawek produktu Lymphoseek (20, 100 i 200 mikrogramów) w miejscu wstrzyknięcia następował klirens przy stałych szybkości eliminacji w zakresie od 0,227/h do 0,396/h, w związku z czym okres półtrwania produktu w miejscu wstrzyknięcia wynosił od 1,75 do 3,05 h. Wychwył tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m do głównego węzła wartowniczego zwiększał się w sposób zależny od dawki: po wstrzyknięciu produktu Lymphoseek w dawkach 20, 100 i 200 mikrogramów wartości L_{SN} dla tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m wynosiły odpowiednio 5,01 ± 8,02 pmol, 17,5 ± 13,7 pmol oraz 58,2 ± 41,2 pmol. Wartość %ID_{SN} pobranej przez pierwszy węzeł chłonny wynosiła 0,50% w przypadku dawki 20 mikrogramów, 0,35% w przypadku dawki 100 mikrogramów i 0,58% w przypadku dawki 200 mikrogramów. Osoczowy %ID na gram w odniesieniu do dwóch dawek osiągnął wartość szczytową po 15 minutach; średnie wartości dla dawek 20 i 200 mikrogramów wynosiły odpowiednio 0,0104%/g ± 0,0135%/g oraz 0,0065%/g ± 0,0082%/g. Dawka 100 mikrogramów osiągnęła wartość szczytową w 1. i 2. godzinie ze średnią wartością %ID/g wynoszącą 0,0018%/g ± 0,001%/g w każdym z punktów czasowych.

Eliminacja

Eliminacja tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m odbywa się głównie przez nerki. Metabolizm tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m nie został zbadany eksperymentalnie. Możliwe, że tilmanocept jest metabolizowany w wątrobie do cząsteczek składowych, mianowicie dekstranu (który jest wydalany przez nerki i (lub) ulega dalszemu metabolizmowi do glukozy), mannozy (cukru endogennego) i kwasu dietylenotriaminopentaoctowego (który jest wydalany przez nerki). Podobnie jak w przypadku wszystkich powszechnych metabolitów, zwłaszcza tych, w których eliminacji ważną rolę pełni wątroba, istnieje również prawdopodobieństwo eliminacji tilmanoceptu znakowanego technetem Tc 99m wraz z żółcią.

W przypadku wątroby, nerek i pęcherza moczowego wartość %ID obliczona na podstawie obrazowania całego ciała przeprowadzonego u pacjentek z rakiem piersi w 1, 2,5 i 12 godzin po podaniu produktu wynosiła poniżej 2,6% we wszystkich punktach czasowych (wszystkie dawki ujęte łącznie). W przypadku wątroby, nerek i pęcherza moczowego wartość %ID obliczona na podstawie obrazowania całego ciała przeprowadzonego u pacjentów z czerniakiem po 1 i 12 godzinach od podania wynosiła od 1,1% do 3,1% po 1 godzinie, natomiast po 12 godzinach ulegała zmniejszeniu poniżej 1%.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Trehaloza dwuwodna

Glicyna (E640)

Sodu askorbinian (E301)

Cyny(II) chlorek dwuwodny (E512)

Sodu wodorotlenek (E524)

Kwas chlorowodorowy rozcieńczony (E507)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6 i 12.

6.3. Okres ważności

Nieotwarta fiolka

18 miesięcy.

Po znakowaniu radioizotopem

6 godzin. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać z zastosowaniem odpowiedniej osłony przed promieniowaniem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie będzie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem produktu odpowiada użytkownik.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po znakowaniu radioizotopem, patrz punkt 6.3.

Przechowywanie preparatów radiofarmaceutycznych powinno odbywać się zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 4 ml zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i kapslem typu flip-off. Każda fiolka zawiera 50 mikrogramów tilmanoceptu.

Wielkość opakowania: 5 fiolek.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne ostrzeżenia

Preparaty radiofarmaceutyczne mogą być odbierane, przygotowywane i podawane wyłącznie przez upoważnione osoby w odpowiednich warunkach klinicznych. Odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i usuwanie preparatów radiofarmaceutycznych regulują rozporządzenia i (lub) odpowiednie pozwolenia wydawane przez właściwe organy.

Przygotowanie preparatów radiofarmaceutycznych powinno odbywać się w sposób odpowiadający zarówno wymaganiom bezpieczeństwa radiologicznego, jak i tym dotyczącym jakości preparatów farmaceutycznych. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie aseptyki.

Zawartość fiołki jest przeznaczona wyłącznie do sporządzania i znakowania produktu Lymphoseek i nie należy podawać jej bezpośrednio pacjentowi bez uprzedniego przygotowania. Każda fiolka o zawartości 50 mikrogramów zawiera dodatkowy nadmiar produktu, aby zapewnić podanie 50 mikrogramów tilmanoceptu. Jednak konieczne jest przygotowanie fiołki zgodnie z instrukcją i wykorzystanie 50 mikrogramów do sporządzenia dawki dla jednego pacjenta; po rekonstytucji i użyciu wszelkie pozostałości należy usunąć, patrz punkt 12.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i znakowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12. Wyznakowany radioizotopem produkt ma postać przejrzystego, bezbarwnego roztworu bez widocznych cząstek.

Jeżeli w dowolnym momencie sporządzania produktu leczniczego dojdzie do naruszenia integralności fiolki, nie należy jej stosować.

Produkt należy podawać w sposób minimalizujący ryzyko jego zanieczyszczenia oraz narażenia operatorów na promieniowanie. Należy obowiązkowo stosować odpowiednią osłonę.

Zawartość zestawu nie wykazuje aktywności promieniotwórczej przed sporządzeniem produktu. Jednak po dodaniu nadtechnecjanu sodu (^{99m}Tc) należy zastosować odpowiednią osłonę preparatu końcowego.

Podawanie radiofarmaceutyków stwarza ryzyko dla innych osób związane z zewnętrznym promieniowaniem lub skażeniem spowodowanym rozlaniem moczu, wymiotów itp. W związku z tym należy zastosować środki ochrony radiologicznej zgodne z krajowymi przepisami.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/955/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2014 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 września 2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11. DOZYMETRIA

Technet (^{99m}Tc) jest wytwarzany za pomocą generatora ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) i rozpada się, emitując promieniowanie gamma o średniej energii 140 keV i okresie półtrwania 6,02 godziny do technetu (^{99m}Tc), który ze względu na swój długi okres półtrwania wynoszący $2,13 \times 10^5$ lat można uznać za quasi-stabilny.

Szacowane dawki promieniowania dla poszczególnych narządów oparto na modelu MIRD dla przeciętnego pacjenta oraz na wartościach S w modelu MIRD i obliczono na podstawie danych biologicznych dotyczących wychwytu przez narządy oraz klirensu z krwi.

W tabeli 1 i 2 przedstawiono dawki promieniowania pochłonięte przez narządy i tkanki u przeciętnego pacjenta (70 kg) przypadające na MBq wyznakowanego radioizotopem produktu Lymphoseek.

Tabela 1. Szacowana dawka promieniowania pochłonięta z produktu Lymphoseek przez pacjentki z rakiem piersi^a

Szacowana pochłonięta dawka promieniowania u pacjentek z rakiem piersi, mGy/MBq	
Narząd docelowy	Osoby dorosłe
mózg	0,0002
piers (miejsce wstrzyknięcia)	0,0897
ściana pęcherzyka żółciowego	0,0019
ściana dolnej części jelita grubego	0,0007
jelito cienkie	0,0005
żołądek	0,0010
ściana górnej części jelita grubego	0,0007
nerki	0,0101
wątroba	0,0018
płuca	0,0020
mięśnie	0,0005
jajniki	0,0101
szpik kostny czerwony	0,0007
kości	0,0010
śledziona	0,0015
jądra	0,0027
grasica	0,0063
tarczycza	0,0048
pęcherz moczowy	0,0032
cały organizm (krew) ^b	0,0011
Dawka skuteczna (E) (mężczyźni, mSv/MBq)	0,01600
Dawka skuteczna (E) (kobiety, mSv/MBq)	0,01785

^a Obliczono na podstawie danych dotyczących 18 pacjentek z rakiem piersi, które otrzymały około guza wstrzyknięcia produktu Lymphoseek w dawkach wynoszących 4, 20 i 100 mikrogramów.

^b Krew odpowiada narażeniu całego organizmu, niezależnie od poszczególnych pomiarów dotyczących innych narządów i tkanek.

Tabela 2. Szacowana dawka promieniowania pochłonięta z produktu Lymphoseek przez pacjentów z czerniakiem^a

Szacowana pochłonięta dawka promieniowania u pacjentów z czerniakiem, mGy/MBq	
Narząd docelowy	Osoby dorosłe z czerniakiem
mózg	0,0050
piers (miejsce wstrzyknięcia)	0,0427
ściana pęcherzyka żółciowego	0,0038
ściana dolnej części jelita grubego	0,0031
jelito cienkie	0,0032
żołądek	0,0030
ściana górnej części jelita grubego	0,0031
nerki	0,0150
wątroba	0,0050
płuca	0,0032
mięśnie	0,0024

jajniki	0,0162
szpik kostny czerwony	0,0027
kości	0,0047
śledziona	0,0032
jądra	0,0056
grasica	0,0031
tarczyca	0,0025
pęcherz moczowy	0,0076
cały organizm (krew) ^b	0,0030
Dawka skuteczna (E) (mężczyźni, mSv/MBq)	0,01094
Dawka skuteczna (E) (kobiety, mSv/MBq)	0,01357

^a Obliczono na podstawie danych dotyczących 18 pacjentów z czerniakiem, którzy otrzymali śródskórne wstrzyknięcia produktu Lymphoseek w dawkach wynoszących 20, 100 i 200 mikrogramów.

^b Krew odpowiada narażeniu całego organizmu, niezależnie od poszczególnych pomiarów dotyczących innych narządów i tkanek.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Bezpieczeństwo radiologiczne – Kontakt z produktem

Podczas kontaktu z produktem Lymphoseek należy używać wodoodpornych rękawiczek i skutecznej osłony przed promieniowaniem oraz stosować odpowiednie środki bezpieczeństwa w celu uniknięcia niepotrzebnego narażenia na promieniowanie pacjenta, pracowników, personelu medycznego i innych osób.

Preparaty radiofarmaceutyczne powinny być stosowane wyłącznie przez personel medyczny posiadający odpowiednie przeszkolenie oraz doświadczenie w zakresie bezpiecznego stosowania i obchodzenia się z radionuklidami lub pod kontrolą takiego personelu, którego doświadczenie i przeszkolenie zostały zatwierdzone przez właściwe organy rządowe posiadające autoryzację do licencjonowania stosowania preparatów radiofarmaceutycznych.

Wskazówki dotyczące znakowania technetem Tc 99m fiołki zawierającej 50 mikrogramów tilmanoceptu w postaci proszku

Kwestie ogólne

Zawarte w fiołce składniki zestawu są jałowe, apirogenne i przeznaczone wyłącznie do sporządzania produktu Lymphoseek. Nie należy podawać nieprzygotowanych składników fiołki bezpośrednio pacjentowi. W trakcie przygotowywania i podawania produktu należy przestrzegać zasad aseptyki.

Podczas przygotowywania i podawania produktu należy stosować odpowiednie środki bezpieczeństwa radiologicznego. Aby uniknąć narażenia na promieniowanie, podczas kontaktu z produktem Lymphoseek należy stosować osłonę przed promieniowaniem.

Należy stosować wyłącznie eluat otrzymany z generatora technetu Tc 99m, który eluowano w ciągu ostatnich 8 godzin. W celu uzyskania najwyższej czystości radiochemicznej produkt należy zrekonstruować z wykorzystaniem świeżego eluatu otrzymanego z generatora technetu Tc 99m.

Reakcje znakowania technetem Tc 99m są zależne od utrzymania jonu cyny(II) w stanie zredukowanym. Do rekonstrukcji zestawu nie należy stosować wstrzyknięcia nadtechnecjanu sodu (Tc 99m) zawierającego utleniacze. Fiołki uszczelnia się w atmosferze azotu; ponieważ powietrze i tlen są szkodliwe dla zawartości fiołki, nie należy jej otwierać.

Produkt Lymphoseek w postaci wyznakowanego radioizotopem roztworu do wstrzykiwań należy zużyć w ciągu 6 godzin od jego rekonstytucji. W momencie podawania produktu dawka nie powinna zawierać poziomu radioaktywności Tc 99m mniejszego niż zamierzony w dniu zabiegu chirurgicznego (18,5 MBq) lub w dniu poprzedzającym zabieg chirurgiczny (74 MBq).

Określenie objętości wstrzyknięć

Produkt Lymphoseek można podawać pacjentowi w postaci wstrzyknięcia pojedynczego lub wielokrotnego. Planowaną technikę oraz liczbę wstrzyknięć dla danego pacjenta należy ustalić przed sporządzeniem produktu. Należy przygotować osobną strzykawkę dla każdego wstrzyknięcia. Na podstawie planowanej liczby strzykawk oraz planowanej całkowitej objętości wstrzyknięcia przypadających na pacjenta należy ustalić (patrz tabela 3 poniżej) objętość rekonstruowanej fiołki wyznakowanego radioizotopem produktu Lymphoseek.

Po rekonstytucji i znakowaniu radioizotopem każda fiołka produktu Lymphoseek będzie zawierać 50 mikrogramów produktu z dodatkowym nadmiarem, o ile zostanie sporządzona zgodnie z instrukcją i podana zgodnie z informacją zawartą w tabeli 3. Nadmiar wynosi 12,5 mikrograma, aby umożliwić badanie czystości radiochemicznej i zapewnić podanie 50 mikrogramów tilmanoceptu. Nie należy podawać całkowitej zawartości fiołki jednemu pacjentowi. Wyznakowany radioizotopem produkt należy zużyć w ciągu 6 godzin od jego sporządzenia. Niezużyty produkt należy usunąć.

Tabela 3: Liczba wstrzyknięć produktu Lymphoseek w zależności od objętości wstrzyknięcia

Planowana liczba wstrzyknięć	Całkowita objętość do wstrzyknięcia	Całkowita objętość rekonstruowanej fiołki produktu Lymphoseek
1 wstrzyknięcie × 0,1 ml	0,1 ml	0,125 ml
5 wstrzyknięć × 0,1 ml lub 2 wstrzyknięcia × 0,25 ml lub 1 wstrzyknięcie × 0,5 ml	0,5 ml	0,625 ml
5 wstrzyknięć × 0,2 ml lub 4 wstrzyknięcia × 0,25 ml lub 2 wstrzyknięcia × 0,5 ml	1,0 ml	1,25 ml

Sposób sporządzania preparatu

Sporządzanie wyznakowanego radioizotopem roztworu produktu Lymphoseek do wstrzykiwań z wykorzystaniem zestawu odbywa się według następującej aseptycznej procedury:

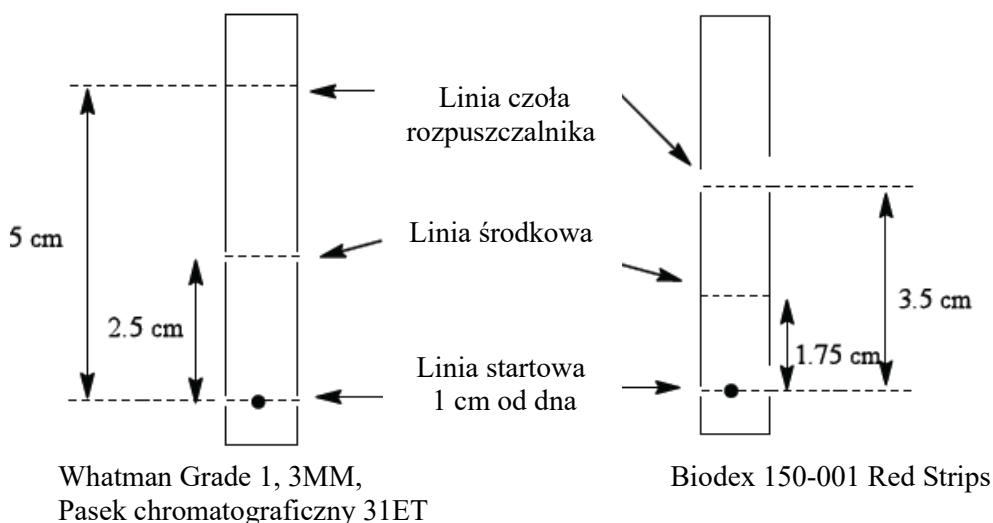
- przed przystąpieniem do znakowania radioizotopem fiołkę należy sprawdzić w celu wykrycia ewentualnych uszkodzeń. Jeśli integralność fiołki jest naruszona, produkt nie powinien być stosowany;
- do znakowania radioizotopowego należy wykorzystać roztwór nadtechnecjanu sodu (Tc 99m) pochodzący z generatora w ciągu 8 godzin od jego elucji;
- fiołki zawierającej tilmanocept w postaci proszku nie należy otwierać przed znakowaniem radioizotopem lub w jego trakcie;
- za pomocą jałowej strzykawki, z zachowaniem zasad aseptyki, należy pobrać około 23,1 MBq lub 92,5 MBq roztworu nadtechnecjanu sodu (Tc 99m) w objętości wynoszącej około 0,125 ml (dla objętości rekonstruowanej fiołki wynoszącej 0,125 ml) lub około 0,5 ml (dla objętości rekonstruowanej fiołki wynoszącej 0,625 ml lub 1,25 ml). Oznaczyć zawartość strzykawki w celu oznaczenia aktywności technetu Tc 99m stosując kalibrator dawek;
- przed przystąpieniem do znakowania radioizotopowego na etykiecie umieszczonej na fiołce z produktem radioaktywnym należy zanotować wartość radioaktywności, objętość rekonstruowanej fiołki, datę i godzinę, termin ważności oraz numer partii i umieścić ją na fiołce zawierającej tilmanocept w postaci proszku. Fiołkę umieścić w osłonie chroniącej przed promieniowaniem i zdezynfekować korek alkoholem;
- z zachowaniem zasad aseptyki do fiołki zawierającej tilmanocept w postaci proszku dodać roztwór nadtechnecjanu sodu (Tc 99m) (z etapu opisanego powyżej). Nie wycofując igły, usunąć równoważną objętość gazu. Nie otwierać;

- g. usunąć igłę, delikatnie zamieszać fiolką w celu wymieszania zawartości, następnie pozostawić w temperaturze pokojowej na co najmniej 15 minut;
- h. przed napełnieniem strzykawki (strzykawkę) przeznaczoną dla pacjenta dawką, z zachowaniem zasad aseptyki do wyznakowanego radioizotopem produktu znajdującego się we fiolce zawierającej tilmanocept dodać jałowy roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, jeśli to konieczne, w celu uzupełnienia objętości do objętości fiolki rekonstruowanej wynoszącej 0,125 ml, 0,625 ml lub 1,25 ml. W celu unormowania ciśnienia należy usunąć równoważną objętość gazu;
- i. za pomocą kalibratora dawki oznaczyć radioaktywność całkowitą wyznakowanej radioizotopem fiolki. Na etykiecie osłony dołączonej do zestawu zanotować stężenie aktywności technetu Tc 99m, łączną objętość, datę i czas oznaczenia, datę ważności oraz numer serii. Umieścić etykietę na osłonie;
- j. oznaczyć czystość radiochemiczną wyznakowanego radioizotopem produktu zgodnie z zamieszczonym poniżej opisem;
- k. pobrać wymaganą objętość wyznakowanego radioizotopem produktu do odpowiedniej liczby strzykawkę. Oznaczyć zawartość strzykawki (strzykawkę) w kalibratorze dawki. Na etykiecie strzykawki zanotować wartość radioaktywności, datę i czas oznaczenia (który nie powinien przekraczać 6 godzin od czasu sporządzenia produktu), objętość oraz datę ważności i umieścić ją na strzykawce (strzykawkach);
- l. wyznakowany radioizotopem produkt przechowywać w osłonie. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Wykorzystać przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie.

Oznaczenie czystości radiochemicznej znakowanego radioizotopem produktu Lymphoseek

Oznaczenie czystości radiochemicznej znakowanego radioizotopem produktu Lymphoseek należy wykonać przy zastosowaniu błyskawicznej chromatografii cienkowarstwowej (ang. Instant Thin Layer Chromatography, ITLC), używając pasków wykonanych z bibuły chromatograficznej Whatman Grade 1, 3MM, 31ET Chr lub Biodex 150-001 Red Strips (celulozowy papier chromatograficzny), zgodnie z następującą metodą:

- a. za pomocą ołówka na pasku chromatograficznym zaznaczyć linię startową, środkową oraz linię czoła rozpuszczalnika, jak przedstawiono poniżej:



- b. nanieść niewielką kroplę (3–10 mikrolitrów) wyznakowanego radioizotopem produktu na środek linii startowej znajdującej się na pasku chromatograficznym;
- c. umieścić pasek w komorze chromatograficznej zawierającej 1 ml acetonu jako rozpuszczalnika rozwijającego. Rozpuszczalnik należy pozostawić tak, aby migrował w kierunku linii czołowej rozpuszczalnika (5 cm od dolnej krawędzi pasków Whatman i 3,5 cm w przypadku paska Biodex). Usunąć paski z komory, pozostawić do wyschnięcia i przeciąć na pół. Za pomocą odpowiedniego licznika radioaktywności (kalibratora dawki lub analizatora wielokanałowego) zmierzyć radioaktywność każdej połowy paska;
- d. obliczyć procent czystości radiochemicznej (% RCP) według następującego wzoru:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Liczba zliczeń (aktywność) dolnej połowy}}{\text{połowy}} \times 100;$$

Liczba zliczeń (aktywność) dolnej
połowy + Liczba zliczeń (aktywność)
górną połowy

e. jeżeli czystość radiochemiczna wynosi poniżej 90%, nie należy stosować produktu.

Uzyskanie obrazu, mapowanie wartowniczego węzła chłonnego

Zastosowanie u dorosłych pacjentów z rakiem piersi, czerniakiem i rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej.

- W badaniach klinicznych produkt Lymphoseek podawano pacjentom do 30 godzin przed zabiegiem. Wykrywanie technetu Tc 99m lokalizującego wartownicze węzły chłonne przeprowadzono z zastosowaniem ręcznego miernika promieniowania gamma (czyli dowolnej ręcznej sondy do wykrywania promieniowania gamma). W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Lymphoseek zastosowano regułę wartości progowej w odniesieniu do dodatniej lokalizacji technetu Tc 99m, którą oszacowano na podstawie zliczeń promieniowania tła plus trzy odchylenia standardowe od średniego poziomu zliczeń promieniowania tła (tj., *reguła trzech sigm*, oznaczająca prawdopodobną różnicę w stosunku do tła wynoszącą >99,7%) [patrz tabela 4]. Liczbę zliczeń promieniowania tła ustalano zazwyczaj na podstawie tkanek oddalonych od miejsca wstrzyknięcia o co najmniej 20 centymetrów.

Tabela 4: Przykład wartości progowej wyznaczonej na podstawie reguły trzech sigm

Zliczenia tła ^a	Wartość progowa wyznaczona na podstawie reguły trzech sigm
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Średnia trzech zliczeń 2-sekundowych lub jednego zliczenia 10-sekundowego

- Dystrybucja wszystkich środków do stosowania w mapowaniu limfatycznym odbywa się z udziałem elementów układu limfatycznego. Obrazowanie i wykrywanie wartowniczych węzłów chłonnych z zastosowaniem produktu Lymphoseek zależy od swoistego ukierunkowania i wiązania się tego produktu z komórkami siateczkowo-śródbłonkowymi występującymi w węzłach chłonnych. Zakłócenie architektury i czynności układu limfatycznego na skutek przebytych rozległych zabiegów chirurgicznych, naświetlania lub przerzutów może ograniczyć lokalizację węzłów chłonnych za pomocą produktu Lymphoseek. Z badań klinicznych wynika, że współczynnik lokalizacji (odsetek wszystkich pacjentów z co najmniej jednym wyznakowanym węzłem) oraz stopień lokalizacji (średnia liczba wyznakowanych węzłów u jednego pacjenta) w odniesieniu do produktu Lymphoseek są niezależne od techniki wstrzykiwania preparatu radiofarmaceutycznego. Stosowanie produktu Lymphoseek ma na celu uzupełnienie badania palpacyjnego i wzrokowego, jak również innych badań mających znaczenie w lokalizacji węzłów chłonnych. Śródoperacyjne mapowanie limfatyczne z zastosowaniem detekcji promieniowania gamma można rozpocząć już po 15 minutach od wstrzyknięcia oraz w ciągu 30 godzin (zabieg w dniu następnym) od podania produktu Lymphoseek.
- Wstrzyknięcie produktu Lymphoseek umożliwia przeprowadzenie obrazowania zewnętrznego opartego na detekcji promieniowania gamma. Zalecany czas przeprowadzenia obrazowania przedoperacyjnego to 15 minut po wstrzyknięciu, jednak procedurę można rozpocząć już po upływie 10 minut. Skuteczne metody obrazowania przedoperacyjnego obejmują scyntyografię planarną z zastosowaniem gamma-kamery oraz badań SPECT i SPECT/CT. Zastosowanie tych metod ma na celu uzupełnienie śródoperacyjnej lokalizacji z zastosowaniem sondy promieniowania gamma, jednak uzyskanych w ten sposób obrazów nie należy uznawać za substytut sprawnego i dokładnego badania śródoperacyjnego wykorzystującego ręczną sondę promieniowania gamma.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lymphoseek, 50 mikrogramów, zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego
tilmanocept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 50 mikrogramów tilmanoceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Trehaloza dwuwodna

Glicyna (E640)

Sodu askorbinian (E301)

Cyny(II) chlorek dwuwodny

Sodu wodorotlenek (E524)

Kwas chlorowodorowy rozcieńczony (E507)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego
5 fiolek

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Instrukcje dotyczące rekonstrukcji i znakowania leku znajdują się w opakowaniu.

Do wstrzyknięcia po wyznakowaniu radioizotopowym.

Do podawania śródskórnego, podskórnego, do guza lub około guza po wyznakowaniu nadtechnecjanem sodu (^{99m}Tc).

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Wyznakowany radioizotopem roztwór można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez 6 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w kartonowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/955/001 5 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Lymphoseek 50 mikrogramów, zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego
tilmanocept

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do wstrzyknięcia po znakowaniu nadtechnecjanem sodu (^{99m}Tc).

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Zawiera nadmiar produktu.

Navidea

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Po wyznakowaniu produkt należy oznaczyć etykietą znajdującą się na osłonie

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Lymphoseek, 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań
tilmanocept znakowany technetem (^{99m}Tc)

Podanie śródskórne, podanie podskórne, do guza lub około guza.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do wstrzykiwań

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Zużyć w ciągu 6 godzin od wyznakowania radioizotopowego.

Termin ważności: _____ Godzina/Data

4. NUMER SERII

Partia:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Aktywność całkowita: _____ MBq

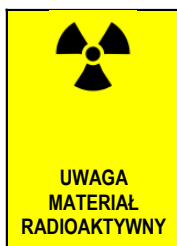
Objętość całkowita: _____ ml

Czas kalibracji: _____ Godzina/Data

6. INNE

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

Zawiera nadmiar produktu.



B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lymphoseek 50 mikrogramów, zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego tilmanocept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej, który będzie nadzorował badanie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lymphoseek i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lymphoseek
3. Jak stosować lek Lymphoseek
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lymphoseek
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Lymphoseek i w jakim celu się go stosuje

Lek ten jest przeznaczony wyłącznie do diagnostyki u osób dorosłych. Oznacza to, że jest on stosowany u pacjentów z rakiem piersi, czerniakiem lub nowotworami jamy ustnej w celu uzyskania nowych informacji na temat choroby. Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w leczeniu choroby.

Przed zastosowaniem proszek znajdujący się we fiolce zawierającej tilmanocept zostaje wymieszany z lekiem radioaktywnym o nazwie nadtechnecjan sodu (zawierającym ^{99m}Tc) w celu wytworzenia substancji o nazwie tilmanocept technetu (^{99m}Tc).

Ponieważ tilmanocept technetu (^{99m}Tc) wykazuje niewielką radioaktywność, może on uwidocznić pewne obszary ciała w trakcie badań, dzięki czemu lekarze mogą się dowiedzieć, czy nowotwór rozprzestrzenił się do miejsc zwanych „węzłami chłonnymi”, znajdujących się w pobliżu guzów. Węzły chłonne położone najbliżej guza określa się mianem „węzłów wartowniczych”. Są to węzły chłonne, do których z największym prawdopodobieństwem rozprzestrzeniły się komórki rakowe. Po zidentyfikowaniu wartowniczych węzłów chłonnych za pomocą leku Lymphoseek mogą one zostać usunięte i zbadane w celu wykrycia obecności komórek rakowych. Lek Lymphoseek „odnajduje” węzły chłonne i może zostać wykryty za pomocą specjalnej kamery lub detektora.

Stosowanie leku Lymphoseek wiąże się z narażeniem na niewielką ilość radioaktywności. Lekarz prowadzący i lekarz medycyny nuklearnej uznali, że korzyść kliniczna wynikająca z zabiegu z zastosowaniem preparatu radiofarmaceutycznego przewyższa ryzyko wynikające z napromieniowania.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lymphoseek

Kiedy nie stosować leku Lymphoseek

Jeśli pacjent ma uczulenie na tilmanocept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub na którykolwiek ze składników produktu znakowanego radioizotopem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Lymphoseek należy porozmawiać z lekarzem medycyny nuklearnej:

- jeżeli u pacjenta wystąpiły dowolne objawy reakcji alergicznej (wymienione w punkcie 4) po wcześniejszym zastosowaniu leku Lymphoseek;
- jeżeli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby (choroba nerek lub wątroby).

Dzieci i młodzież

Lek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, ponieważ nie został on przebadany w tej grupie wiekowej.

Lek Lymphoseek a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi medycyny nuklearnej o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również produktów ziołowych i leków, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza medycyny nuklearnej przed zastosowaniem tego leku.

Jeżeli istnieje możliwość, że pacjentka jest w ciąży, jeżeli opóźnia się krwawienie miesięczkowe lub jeżeli pacjentka karmi piersią, należy poinformować o tym lekarza medycyny nuklearnej przed zastosowaniem leku Lymphoseek.

W razie wątpliwości ważne jest skonsultowanie się z lekarzem medycyny nuklearnej nadzorującym zabieg.

Lekarz medycyny nuklearnej poda ten produkt w okresie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko.

W przypadku karmienia piersią mleko należy usuwać przez 24 godziny po podaniu leku Lymphoseek. Możliwość powrotu do karmienia piersią należy uzgodnić z lekarzem medycyny nuklearnej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek Lymphoseek wpłynie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lekarz prowadzący i lekarz medycyny nuklearnej informują pacjenta, kiedy będzie mógł bezpiecznie prowadzić pojazdy po zabiegu.

Lek Lymphoseek zawiera sód

ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę. Oznacza to, że jest on praktycznie „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Lymphoseek

Niniejszy lek jest przeznaczony do stosowania wyłącznie w lecznictwie zamkniętym.

Istnieją ściśle przepisy dotyczące stosowania, przygotowywania i usuwania preparatów radiofarmaceutycznych. Lek Lymphoseek można stosować wyłącznie w specjalnie kontrolowanych miejscach. Produkt ten mogą przygotowywać i podawać wyłącznie osoby z odpowiednim przeszkoleniem w zakresie bezpieczeństwa jego stosowania. Osoby te podejmują specjalne środki ostrożności w celu bezpiecznego stosowania produktu i na bieżąco informują pacjenta o swoich działaniach.

Lekarz medycyny nuklearnej nadzorujący zabieg zdecyduje o dawce leku Lymphoseek, jaką należy zastosować w danym przypadku. Będzie to minimalna dawka niezbędna do uzyskania oczekiwanej informacji diagnostycznej.

Ilość podawanego produktu, jaką zwykle zaleca się osobie dorosłej, wynosi od 18,5 do 74 MBq (megabekereli, czyli jednostki, w której wyrażana jest radioaktywność).

Dawkę można podzielić na mniejsze ilości. Oznacza to, że lekarz może wykonać więcej niż jedno

wstrzyknięcie w okolice guza.

Przed podaniem leku Lymphoseek pacjent powinien:

stosować się do zaleceń lekarza prowadzącego lub lekarza medycyny nuklearnej.

Podanie leku Lymphoseek oraz przebieg badania

Lek Lymphoseek jest podawany poprzez wstrzyknięcie pod skórę, pod sutek bądź do lub około guza. Miejsce podania zależy od rodzaju nowotworu.

Lek Lymphoseek jest podawany dzień przed zabiegiem lub w dniu zabiegu.

Czas trwania badania

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o standardowym czasie trwania zabiegu.

Lekarz medycyny nuklearnej stosuje specjalną kamerę w celu wykrycia leku Lymphoseek. Na podstawie uzyskanych obrazów chirurg lokalizuje wartownicze węzły chłonne. Chirurg stosuje również urządzenie do wykrywania części leku zawierającej technet ^{99m}Tc . Technet ^{99m}Tc wskazuje, gdzie znajdują się wartownicze węzły chłonne.

Po zlokalizowaniu wartowniczego węzła chłonnego zostaje on usunięty przez chirurga. W przypadku wykrycia większej liczby wartowniczych węzłów chłonnych usunięty zostaje każdy z tych węzłów. Następnie pobrane węzły chłonne zostają przebadane pod kątem obecności komórek nowotworowych.

Działania, jakie należy podjąć po podaniu leku Lymphoseek

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o ewentualnych środkach ostrożności, jakie należy podjąć po przyjęciu leku Lymphoseek. Z wszelkimi pytaniami należy zgłosić się do lekarza.

Podanie większej niż zalecana dawki leku Lymphoseek

Istnieje bardzo niewielkie prawdopodobieństwo przedawkowania, gdyż lek Lymphoseek jest podawany w specjalnie odmierzonej ilości, ściśle kontrolowanej przez lekarza nadzorującego badanie. Jednak w przypadku przedawkowania zostanie wdrożone odpowiednie leczenie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej nadzorującego badanie.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Po przyjęciu tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Niezbyt częste (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 100 osób):

- podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia (w tym piersi i skóry)
- ból rany, otwarcie rany i gromadzenie się płynu w miejscu wykonania zabiegu
- nudności (mdłości) lub zawroty głowy
- niewyraźne widzenie
- trudności w mówieniu
- ból głowy
- zwiększona częstość uderzeń serca
- zwiększona częstość lub potrzeba oddawania moczu
- uczucie ciepła, mrowienia lub bólu w kończynie, ramieniu, szyi lub zuchwie
- zaczerwienienie twarzy
- wysokie stężenie wapnia we krwi

Ten preparat radiofarmaceutyczny jest źródłem bardzo małej ilości promieniowania jonizującego i powoduje bardzo małe ryzyko wystąpienia raka lub chorób wrodzonych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lymphoseek

Lek nie jest przechowywany przez pacjenta. Za przechowywanie leku w odpowiednich pomieszczeniach odpowiada specjalista. Przechowywanie preparatów radiofarmaceutycznych powinno odbywać się zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla specjalisty:

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Fiolki przechowywać w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Wyznakowany radioizotopem roztwór zachowuje trwałość w temperaturze nieprzekraczającej 25°C przez 6 godzin.

Wyznakowany radioizotopem produkt ma postać przejrzystego, bezbarwnego roztworu bez widocznych cząstek. W przypadku obecności cząstek stałych i (lub) przebarwień nie należy stosować produktu.

Preparaty radiofarmaceutyczne należy utylizować zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lymphoseek

- Substancją czynną leku jest tilmanocept. Każda fiołka zawiera 50 mikrogramów tilmanoceptu.
- Pozostałe składniki to trehaloza dwuwodna, glicyna (E640), sodu askorbinian (E301), cyny(II) chlorek dwuwodny, sodu wodorotlenek (E524) i kwas chlorowodorowy rozcieńczony (E507).

Jak wygląda lek Lymphoseek i co zawiera opakowanie

Przed zastosowaniem proszek znajdujący się we fiołce zostaje wymieszany z innym lekiem o nazwie nadtechnecjan sodu w celu wytworzenia substancji o nazwie tilmanocept technetu (^{99m}Tc).

Wielkość opakowania

Fiolki szklane dostarczane są w pudełku tekturowym zawierającym 5 fiołek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Kompletna Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) produktu Lymphoseek jest dostarczona na końcu wydrukowanej ulotki dla pacjenta jako część do oderwania. Jej celem jest zapewnienie personelowi medycznemu dodatkowych informacji naukowych i praktycznych na temat stosowania tego preparatu radiofarmaceutycznego.

Należy zapoznać się z ChPL [ChPL powinna znajdować się w opakowaniu].