

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lymphoseek 50 micrograme, kit pentru preparate radiofarmaceutice

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține tilmanocept 50 micrograme.

Radionuclidul nu face parte din acest kit.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Kit pentru preparate radiofarmaceutice.

Flaconul conține o pulbere sterilă liofilizată, aprotogenă, de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

Lymphoseek marcat radioactiv este indicat pentru detectarea imagistică și intraoperatorie a ganglionilor sentinelă care drenează o tumoră primară la pacienții adulți cu cancer mamar, melanom sau carcinom cu celule scuamoase al cavității bucale.

Examinarea imagistică și evaluarea intraoperatorie pot fi realizate folosind un detector de radiații gamma.

4.2. Doze și mod de administrare

Acest medicament este destinat doar utilizării în spital.

Medicamentul trebuie administrat numai de personal medical calificat, cu experiență tehnică în realizarea și interpretarea procedurilor de cartografiere a ganglionului sentinelă.

Doze

Doza recomandată este de 50 micrograme tilmanocept marcat radioactiv cu tehneciu Tc 99m la 18,5 MBq pentru intervenția chirurgicală în aceeași zi sau la 74 MBq pentru intervenția chirurgicală în ziua următoare. Doza de 50 micrograme nu trebuie ajustată în funcție de diferențele de greutate corporală. Volumul total injectat nu trebuie să depășească 50 micrograme tilmanocept, cu o radioactivitate maximă totală de 74 MBq pe doză.

Perioada minimă recomandată pentru scanare este de 15 minute după injectare. Cartografierea limfatică intraoperatorie poate începe la 15 minute după injectare.

Pacienților programați pentru intervenție chirurgicală în ziua injectării li se va administra 18,5 MBq de produs radiomarcant cu tehneciu Tc 99m. Administrarea trebuie să se producă în mai puțin de 15 ore până la momentul programat pentru intervenția chirurgicală și detectarea intraoperatorie.

Pacienților programați pentru intervenție chirurgicală în ziua ulterioară injectării li se va administra 74 MBq de produs radiomarcant cu tehniciu Tc 99m. Administrarea trebuie să se producă în mai puțin de 30 ore până la momentul programat pentru intervenția chirurgicală și detectarea intraoperatorie.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică sau renală

Se va acorda atenție specială radioactivității care trebuie administrată la acești pacienți, având în vedere că există posibilitatea unei expuneri mari la radiații. Doza de radiație pentru pacient nu ar trebui să depășească 2,28 mSv, chiar dacă doza de 74 MBq nu a fost eliminată deloc.

Nu s-au realizat studii privind intervalul extins de doze și ajustarea dozelor la grupe de pacienți sănătoși și la grupe speciale de pacienți. Farmacocinetica tilmanocept marcat cu tehniciu Tc 99m la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost caracterizată (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Pacienții vârstnici cu vârsta de 65 de ani sau peste (32%) au fost evaluați în studii clinice; nu au fost identificate probleme de siguranță. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Lymphoseek la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Acest medicament trebuie marcat radioactiv înainte de a fi administrat pacientului. Medicamentul marcat radioactiv este o soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.

După marcarea radioactivă, administrarea se poate face prin injectare intradermică, subcutanată, intratumorală sau peritumorală.

Pentru melanom, administrarea se face intradermic, printr-o injecție unică sau mai multe injecții divizate.

Pentru cancerul mamar, administrarea se face intradermic, subareolar (injecție unică sau mai multe injecții divizate) sau peritumoral (mai multe injecții divizate).

Pentru carcinomul cu celule scuamoase al cavității bucale, administrarea se face peritumoral (mai multe injecții divizate).

Fiecare flacon de 50 micrograme conține un surplus pentru a se asigura că se poate furniza o cantitate de 50 micrograme de tilmanocept. Totuși, se solicită ca flaconul să fie pregătit conform instrucțiunilor și să fie utilizată o alicotă de 50 micrograme pentru doza aferentă unui singur pacient.

Volumul injecțiilor individuale nu trebuie să depășească 0,5 ml sau să fie mai mic de 0,1 ml. Volumul total injectat nu trebuie să fie mai mare de 1,0 ml și nici mai mic de 0,1 ml. Diluarea medicamentului în volume mai mari de 1,0 ml ar putea afecta distribuția Lymphoseek *in vivo*.

Pentru instrucțiuni privind prepararea și controlul purității radiochimice a medicamentului radiofarmaceutic, vezi pct. 12.

Pentru pregătirea pacientului, vezi pct. 4.4.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la oricare dintre componentele produsului marcat radioactiv.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc de reacții de hipersensibilitate sau anafilactice

Întotdeauna trebuie să se țină cont de posibilitatea de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv a reacțiilor anafilactice/anafilactoide severe, care pot pune viața în pericol viața și letale.

În cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate sau anafilactice, administrarea medicamentului trebuie oprită imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratament intravenos. Pentru a permite acționarea imediată în caz de urgențe, medicamentele și echipamentele necesare, cum sunt sonda endotraheală și ventilatorul, trebuie să fie disponibile imediat.

Justificarea raportului beneficiu-risc pentru fiecare caz în parte

Pentru fiecare pacient, expunerea la radiații trebuie justificată de beneficiul posibil. În orice caz, activitatea administrată trebuie să fie cât mai mică posibil pentru a obține informațiile diagnostice necesare.

Insuficiență renală și hepatică

Se va acorda atenție specială raportului beneficiu-risc la acești pacienți, deoarece este posibilă o expunere crescută la radiații. Doza de radiație estimată pentru pacient nu ar trebui să depășească 2,28 mSv, chiar dacă doza de 74 MBq nu a fost eliminată deloc (vezi pct. 4.2).

Pregătirea pacientului

Pacientul trebuie să fie bine hidratat înainte de începerea examinării, iar urinarea frecventă pe parcursul primelor ore după examinare va reduce expunerea pacientului la radiație.

Atenționări speciale

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic “nu conține sodiu”.

Pentru precauțiile privind riscul de mediu, vezi pct. 6.6.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea suplimentară a unor volume mari de substanțe cu proprietăți de trasor sau de alte substanțe injectabile temporal sau proximal din punct de vedere anatomic față de administrarea Lymphoseek poate afecta distribuția acestuia *in vivo*. Substanțele cu proprietăți de trasor suplimentare nu trebuie injectate în decurs de 30 de minute de la administrarea Lymphoseek.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă

Atunci când se intenționează administrarea de medicamente radiofarmaceutice unei femei aflate la vârstă fertilă, este important de stabilit dacă aceasta este gravidă sau nu. Până la proba contrarie, trebuie să se presupună că orice femeie căreia i-a întârziat menstruația este gravidă. Dacă există dubii cu privire la prezența posibilă a unei sarcini (dacă femeii i-a întârziat menstruația, dacă menstruația este foarte neregulată etc.), pacientei trebuie să i se recomande tehnici alternative, care nu utilizează radiația ionizantă (dacă acestea există).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea Lymphoseek la femeile gravide. Nu au fost realizate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale și nu se cunoaște dacă Lymphoseek poate fi nociv pentru făt atunci când este administrat la femeile gravide.

Procedurile care utilizează radionuclizi efectuate la gravide implică, de asemenea, o doză de radiație asupra fătului. Prin urmare, în timpul sarcinii trebuie efectuate numai investigațiile esențiale, atunci când beneficiul potențial depășește cu mult riscul la care sunt supuși mama și fătul.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tilmanocept marcat cu tehniciul Tc 99m este excretat în laptele matern.

Înainte de a administra produse radiofarmaceutice unei femei care alăptează, se va lua în considerare posibilitatea de a amâna administrarea radionuclidului până în momentul în care aceasta întrerupe alăptarea, precum și alegerea celor mai adecvate medicamente radiofarmaceutice, ținând cont de activitatea excretată în laptele matern. Dacă administrarea este considerată necesară, alăptarea va fi întreruptă timp de 24 de ore după injectare, iar laptele secretat în această perioadă va fi aruncat.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii cu Lymphoseek privind fertilitatea la animale.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lymphoseek nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, care au inclus 553 de pacienți, cele mai frecvente reacții adverse au fost:

- Irritație la locul injectării (0,7%; 4 din 553 pacienți)
- Durere la locul injectării (0,2%; 1 din 553 pacienți)

Alte reacții adverse au fost mai puțin frecvente și au avut o severitate ușoară și durată scurtă.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Studiile clinice au evaluat incidența reacțiilor adverse enumerate mai jos la 553 de subiecți, cu vârsta de 18 ani și peste, cărora li s-a administrat Lymphoseek. Aceste reacții au fost asociate temporar cu administrarea Lymphoseek și este posibil să fie induse de alte medicamente administrate pacienților sau de procedurile chirurgicale.

Reacțiile adverse observate pe parcursul studiilor clinice sunt prezentate mai jos în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul grupării în funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament (RAM)
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente: hipercalcemie
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente: afazie, amețală, cefalee, parestezie
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente: vedere neclară
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente: tahicardie sinusală

Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente: eritem facial tranzitoriu
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente: greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente: iritație a pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente: dureri la nivelul extremităților, dureri musculo-scheletice, cervicalgie, dureri la nivelul maxilarului
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente: senzație imperioasă de urinare, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și ale sânilor	Mai puțin frecvente: dureri la nivelul sânilor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente: iritație la locul de injectare, durere la locul de injectare, senzație de căldură
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente: durere la locul inciziei, serom, dehiscență a leziunilor

Expunerea la radiații ionizante este legată de inducerea cancerului și de posibilitatea apariției de malformații congenitale. Întrucât doza eficientă pentru un adult (70 kg) este de 1,32 mSv, atunci când este administrată activitatea maximă recomandată de 74 MBq, se anticipează că aceste reacții adverse vor avea o probabilitate scăzută de apariție.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în anexa V.

4.9. Supradozaj

Volumul total injectat nu trebuie să depășească 50 micrograme tilmanocept, cu o radioactivitate maximă totală de 74 MBq pe doză. Supradozajul cronic sau acut este puțin probabil să apară, dat fiind volumul total al injectiei.

La animale nu au fost observate consecințe clinice în cazul utilizării de doze de 3,7 ori mai mari decât doza recomandată de Lymphoseek la om sau care determină valori de expunere de 390 ori mai mari comparativ cu expunerea anticipată la om după administrarea de tilmanocept.

În cazul administrării unei supradoze de radiații asociate cu utilizarea de tilmanocept, doza absorbită de pacient trebuie redusă, atunci când acest lucru este posibil, prin creșterea eliminării radionuclizilor din organism prin micțiune frecventă sau prin diureză forțată și prin golirea frecventă a vezicii urinare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicament radiofarmaceutic utilizat în scop diagnostic, detecția tumorilor.
Codul ATC: V09IA09.

Mecanism de acțiune

Lymphoseek este un medicament radiofarmaceutic care țintește receptorii, conceput pentru trecerea rapidă prin vasele limfatice; acesta realizează țintirea biologică, se acumulează și este reținut în ganglionii limfatici de drenaj, primari, cu rol cheie predictiv (ganglioni sentinela). Substanța activă, tilmanocept, se leagă specific de proteinele receptoare pentru legarea manozei (CD206) care se află pe suprafața macrofagelor și a celulelor dendritice. Macrofagele sunt prezente în concentrații mari în ganglionii limfatici.

Tilmanocept este o macromoleculă formată din mai multe unități de acid dietilentriaminopentaacetic (DTPA)

și manoză, fiecare fiind atașată prin sinteză la un schelet de dextran de 10 kDa. Manoza acționează ca substrat pentru receptor, iar DTPA are rol de agent chelator pentru marcarea cu tehnéțiu Tc 99m. Diametrul mediu al tilmanoceptului este de 7 nm, iar această dimensiune moleculară mică permite intensificarea trecerii în canalele limfatice, rezultând eliminarea rapidă și consecventă de la locul de injectare.

După reconstituire și marcarea, Lymphoseek este destinat injectării în proximitatea tumorii și utilizării în scanarea preoperatorie cu detectarea radiațiilor gamma în asociere cu o cameră gamma staționară (scintigrafie), tomografia computerizată cu emisie de fotoni (SPECT) sau SPECT/tomografie computerizată SPECT/TC și/sau intraoperator în asociere cu o sondă de detecție gamma pentru localizarea ganglionilor sentinelă din calea limfatică de drenaj a tumorii.

În studiile *in vitro*, tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m a demonstrat legare specifică și strânsă de receptorii umani CD206, cu o afinitate pentru situsul primar de legare de $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. În studiile clinice de fază 1, aproximativ 0,5 până la 1,8% din doză se acumulează în ganglionii limfatici de drenaj, prin legare specifică, după 30 de minute. Legarea tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m este independentă de tipul sau severitatea tumorii.

Eficacitate clinică

În studiile clinice de fază 3, tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m a fost detectabil în ganglionii sentinelă în decurs de 10 minute. În analiza imagistică cu raze gamma, tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m legat s-a dovedit a fi reținut în aceiași ganglioni limfatici de drenaj, timp de până la 30 de ore. S-a efectuat limfoscintigrafie preoperatorie la 100% din pacienții cu melanom, la 100% din pacienții cu carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului și la 82% din pacienții cu cancer mamar. Rata generală de concordanță între localizarea ganglionului limfatic (determinată prin detectarea radioactivității) în limfoscintigrafia preoperatorie și în examinarea intraoperatorie a ganglionului limfatic a fost de 97,8% pentru toți pacienții.

În studiile clinice de fază 3, la pacienții cu cancer mamar cartografiati atât cu tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m, cât și cu colorant albastru vital, tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m a fost localizat la 99,91% din pacienți, cu o medie de 2,08 ganglioni sentinelă localizați per pacient, prin metaanalize folosind modelul cu efecte fixe. Aceste rate au fost semnificativ mai mari ($p < 0,0001$) față de o metaanaliză care a folosit modelul cu efecte aleatorii a ratelor de localizare din literatura de specialitate publicată pentru agenții coloidali de cartografiere limfatică, așa cum sunt utilizați în practica clinică europeană. În metaanaliza a două studii de fază 3 care a folosit modelul cu efecte fixe, tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m a fost localizat în 99,99% din ganglionii limfatici excizați colorați în albastru cu un colorant albastru vital (concordanță). Alternativ, colorantul albastru vital a fost localizat în 66,96% din ganglionii limfatici excizați detectați cu tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m (concordanță inversă).

În studiile clinice de fază 3, la pacienții cu melanom cartografiati atât cu tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m, cât și cu colorant albastru vital, tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m a fost localizat la 99,89% din pacienți, cu o medie de 2,30 ganglioni sentinelă localizați per pacient, prin metaanalize folosind modelul cu efecte fixe. Aceste rate au fost semnificativ mai mari ($p < 0,0001$) față de o metaanaliză care a folosit modelul cu efecte aleatorii a ratelor de localizare din literatura de specialitate publicată pentru agenții coloidali de cartografiere limfatică, așa cum sunt utilizați în practica clinică europeană. În metaanaliza a două studii de fază 3 care a folosit modelul cu efecte fixe, tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m a fost localizat în 99,99% din ganglionii limfatici excizați colorați în albastru cu un colorant albastru vital (concordanță). Alternativ, colorantul albastru vital a fost localizat în 63,50% din ganglionii limfatici excizați detectați cu tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m (concordanță inversă).

Într-un studiu clinic de fază 3, la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase intraoral sau cutanat tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m a localizat ganglionii sentinelă la 97,59% din pacienții la care s-a efectuat o evaluare a ganglionilor limfatici. În legătură cu statusul patologic al ganglionilor limfatici colectați dintr-o disecție completă a ganglionilor limfatici, tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m a localizat corect ganglionii sentinelă predictivi pentru prezența tumorii metastatice la 38 din 39 pacienți, cu o rată a rezultatelor fals negative de 2,56%. Precizia generală a tilmanocept marcat cu tehnéțiu Tc 99m pentru identificarea pacienților cu rezultat adevărat pozitiv și adevărat negativ în raport cu patologia ganglionilor limfatici localizați a fost de 98,80%.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lymphoseek la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru vizualizarea drenajului limfatic al tumorilor maligne solide în scop diagnostic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Au fost finalizate două studii clinice de fază 1 la pacienți cu cancer mamar și un studiu de fază 1 la pacienți cu melanom. Scopul studiilor a inclus evaluarea radiofarmacocinetică a Lymphoseek.

Distribuție

Într-un studiu de fază 1 efectuat la pacienți cu cancer mamar, la toate cele trei doze testate (4, 20 și 100 micrograme), Lymphoseek a prezentat o eliminare rapidă de la locul de injectare (constantele vitezei de eliminare în intervalul 0,222/oră - 0,278/oră). Captarea tilmanocept marcat cu tehnétiu Tc 99m în ganglionul santinelă primar a crescut în funcție de doză ($p=0,009$): injectarea cu Lymphoseek în doze de 4, 20 și 100 micrograme a generat niveluri de tilmanocept marcat cu tehnétiu Tc 99m în ganglionul santinelă primar (L_{SN}) de $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol și, respectiv, $10,58 \pm 8,43$ pmol. Procentul din doză injectată care a ajuns la ganglionul santinelă primar ($\%ID_{SN}$) a fost de $0,05\% \pm 0,10\%$, $0,52\% \pm 0,38\%$, $0,21\% \pm 0,17\%$ în grupurile cărora li s-au administrat doze de Lymphoseek de 4, 20 și, respectiv, 100 micrograme. $\%ID$ plasmatic pe gram pentru două valori ale dozei a atins un maxim la 4 ore; valorile medii pentru dozele de 4 și 100 micrograme au fost de $0,0090\%/g \pm 0,0048\%/g$ și, respectiv, $0,0039\%/g \pm 0,0046\%/g$. Doza de 20 micrograme a atins un maxim la 2,5 ore, cu o $\%ID/g$ medie de $0,0023\%/g \pm 0,0005\%/g$.

În al doilea studiu de fază 1 efectuat la pacienți cu cancer mamar, în cadrul căruia pacienților li s-a injectat doza de Lymphoseek 20 micrograme, constanta medie a vitezei de eliminare a tilmanocept marcat cu tehnétiu Tc 99m a fost de 0,299/oră, iar timpul de înjumătățire a medicamentului la locul de injectare a fost de 2,6 ore. $\%ID_{SN}$ a fost de $1,68\% \pm 1,22\%$ în grupul injectat cu 3 ore înainte de intervenția chirurgicală și de $1,81\% \pm 2,19\%$ în grupul injectat cu Lymphoseek cu 16 ore înainte de intervenția chirurgicală.

În studiul de fază 1 efectuat la pacienții cu melanom, la toate cele trei doze testate (4, 20 și 100 micrograme), Lymphoseek a fost eliminat de la locul de injectare cu constante ale vitezei de eliminare cuprinse în intervalul 0,227/oră - 0,396/oră, rezultând un timp de înjumătățire a medicamentului la locul de injectare de 1,75 - 3,05 ore. Captarea tilmanocept marcat cu tehnétiu Tc 99m în ganglionul santinelă primar a crescut în funcție de doză administrată: injectarea dozelor de Lymphoseek de 20, 100 și 200 micrograme a generat valori ale L_{SN} de $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol și, respectiv, $58,2 \pm 41,2$ pmol. $\%ID_{SN}$ absorbită în ganglionul primar a fost de 0,50% pentru doza de 20 micrograme, de 0,35% pentru doza de 100 micrograme și de 0,58% pentru doza de 200 micrograme de Lymphoseek. $\%ID$ plasmatic pe gram pentru două valori ale dozei a atins un maxim la 15 minute; valorile medii pentru dozele de 20 și 200 micrograme au fost de $0,0104\%/g \pm 0,0135\%/g$ și, respectiv, $0,0065\%/g \pm 0,0082\%/g$. Doza de 100 micrograme a atins maximum la 1 și la 2 ore, cu o $\%ID/g$ medie de $0,0018\%/g \pm 0,001\%/g$ la fiecare moment de evaluare.

Eliminare

Tilmanocept marcat cu tehnétiu Tc 99m este eliminat în principal prin rinichi. Metabolizarea tilmanoceptului marcat cu tehnétiu Tc 99m nu a fost investigată experimental. Tilmanoceptul poate fi metabolizat la nivel hepatic la moleculele componente, și anume dextran (care se elimină pe cale renală și/sau este metabolizat în continuare la glucoză), manoză (o zaharidă endogenă) și acid dietilentriaminopentaacetic (care se elimină pe cale renală). Similar tuturor metaboliților generali, mai ales al celor pentru care metabolizarea hepatică joacă un rol important în eliminare, este posibil să se producă eliminarea unei cantități de tilmanocept marcat cu tehnétiu Tc 99m pe cale biliară.

$\%ID$ pentru ficat, rinichi și vezică, astfel cum a fost calculat din scanările întregului corp ale pacienților cu cancer mamar la 1, 2,5 și 12 ore după administrare, s-a situat permanent sub 2,6% (la toate concentrațiile dozei combinate). $\%ID$ pentru ficat, rinichi și vezică, astfel cum a fost calculat din scanările întregului corp

ale pacienților cu melanom la 1 și 12 ore, s-au situat între 1,1% și 3,1% la 1 oră și toate au scăzut sub 1% la 12 ore.

5.3. Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea acută și după doze repetate și genotoxicitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Trehaloză dihidrat
Glicină (E640)
Ascorbat de sodiu (E301)
Clorură de staniu dihidrat (E512)
Hidroxid de sodiu (E524)
Acid clorhidric diluat (E507)

6.2. Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6 și 12.

6.3. Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis
18 luni.

După marcarea radioactivă
6 ore. A nu se păstra la temperaturi mai mari de 25 °C. A se păstra utilizând un ecran de protecție corespunzător împotriva radiațiilor.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 25 °C.
A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după marcarea radioactivă, vezi pct. 6.3.

Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice trebuie să respecte normele naționale pentru materiale radioactive.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă cu capacitatea de 4 ml, tip I, cu dop din cauciuc bromobutil, sigilat cu capsă detașabilă. Fiecare flacon conține tilmanocept 50 micrograme.

Mărimea ambalajului este de 5 flacoane.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Atenționare generală

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie recepționate, utilizate și administrate doar de către persoane autorizate, în structuri clinice specifice. Recepționarea, păstrarea, utilizarea, transferul și eliminarea acestora sunt supuse reglementărilor și/sau autorizărilor adecvate din partea organizațiilor oficiale competente.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie preparate astfel încât să satisfacă atât cerințele privind siguranța împotriva radiațiilor, cât și pe cele privind calitatea farmaceutică. Trebuie luate măsuri adecvate privind asepsia.

Conținutul flacoanelor este destinat numai pentru utilizarea la prepararea și marcarea radioactivă a Lymphoseek și nu trebuie administrat direct pacientului fără să treacă înainte prin procedura de preparare. Fiecare flacon a 50 micrograme conține un surplus pentru a se asigura că se poate furniza o cantitate de 50 micrograme de tilmanocept. Cu toate acestea, se solicită ca flaconul să fie pregătit conform instrucțiunilor și să fie utilizată o alicotă de 50 micrograme pentru doza aferentă unui singur pacient; orice cantitate rămasă trebuie aruncată după reconstituire și utilizare, consultați secțiunea 12.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și marcarea radioactivă a medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 12. Medicamentul marcat radioactiv este o soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.

Dacă, în orice moment pe parcursul preparării acestui medicament, integritatea flaconului este compromisă, acesta nu trebuie utilizat.

Procedurile de administrare trebuie efectuate astfel încât să se reducă la minimum riscul de contaminare a medicamentului și iradierea persoanelor care efectuează administrarea. Ecranarea adecvată este obligatorie.

Conținutul kitului nu este radioactiv înainte de prepararea extemporanee. Cu toate acestea, după adăugarea soluției de pertehnetat de sodiu (^{99m}Tc), trebuie menținut un nivel adecvat de ecranare a preparatului final.

Administrarea medicamentelor radiofarmaceutice supune celelalte persoane la riscuri induse de radiațiile externe sau de contaminarea prin stropi de urină, vomă etc. Prin urmare, trebuie luate precauțiile de protecție împotriva radiațiilor, în conformitate cu reglementările naționale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/955/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

11. DOZIMETRIE

Tehnețiul (^{99m}Tc) este produs prin intermediul unui generator ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) și se descompune cu emisie de radiații gamma, cu o energie medie de 140 keV și un timp de înjumătățire de 6,02 ore, în tehnețiu (^{99m}Tc) care, având în vedere timpul său de înjumătățire lung de $2,13 \times 10^5$ ani, poate fi considerat ca fiind cvasi-stabil.

Estimarea dozei de radiații pentru o serie de organe se bazează pe „omul de referință” MIRD și pe valorile MIRD S și a fost calculată din datele biologice privind captarea de către organe și clearance-ul plasmatic.

Dozele de radiații pentru organe și țesuturi la un pacient cu greutate medie (70 kg) exprimate în MBq de Lymphoseek marcat radioactiv sunt prezentate în tabelul 1 și tabelul 2.

Tabelul 1. Doza estimată absorbită din Lymphoseek la pacienții cu cancer mamar^a

Doza estimată de radiații absorbite pentru cancer mamar, mGy/MBq	
Organ țintă	Adulți
creier	0,0002
sân (locul de injectare)	0,0897
peretele vezicii biliare	0,0019
peretele porțiunii inferioare a intestinului gros	0,0007
intestinul subțire	0,0005
stomac	0,0010
peretele porțiunii superioare a intestinului gros	0,0007
rinichi	0,0101
ficat	0,0018
plămâni	0,0020
mușchi	0,0005
ovare	0,0101
măduva roșie	0,0007
os	0,0010
splină	0,0015
testicule	0,0027
timus	0,0063
tiroidă	0,0048
vezică urinară	0,0032
organism în întregime (sânge) ^b	0,0011
Doza efectivă (E) (bărbați, mSv/MBq)	0,01600
Doza efectivă (E) (femei, mSv/MBq)	0,01785

^a Calculată din datele obținute de la 18 pacienți cu cancer mamar cărora li s-au administrat patru injecții peritumorale cu doze de 4, 20 și 100 micrograme de Lymphoseek.

^b Sângele reprezintă expunerea organismului în întregime, izolată din măsurători independente ale altor organe și țesuturi.

Tabelul 2. Doza estimată absorbită din Lymphoseek la pacienții cu melanom^a

Doza estimată de radiații absorbite pentru melanom, mGy/MBq
--

Organ țintă	Adulți cu melanom
creier	0,0050
sân (locul de injectare)	0,0427
peretele vezicii biliare	0,0038
peretele porțiunii inferioare a intestinului gros	0,0031
intestinul subțire	0,0032
stomac	0,0030
peretele porțiunii superioare a intestinului gros	0,0031
rinichi	0,0150
ficat	0,0050
plămâni	0,0032
mușchi	0,0024
ovare	0,0162
măduva roșie	0,0027
os	0,0047
splină	0,0032
testicule	0,0056
timus	0,0031
tiroidă	0,0025
vezică urinară	0,0076
organism în întregime (sânge) ^b	0,0030
Doza efectivă (E) (bărbați, mSv/MBq)	0,01094
Doza efectivă (E) (femei, mSv/MBq)	0,01357

^a Calculată din datele obținute de la 18 pacienți cu melanom cărora li s-au administrat patru injecții intradermice cu doze de 20, 100 și 200 micrograme de Lymphoseek.

^b Sângele reprezintă expunerea organismului în întregime, izolată din măsurători independente ale altor organe și țesuturi.

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Siguranța radiologică – manipularea medicamentului

Când se manipulează Lymphoseek, se utilizează mănuși impermeabile, ecrane de protecție împotriva radiațiilor eficace și se impun măsuri de siguranță adecvate pentru a preveni expunerea inutilă la radiații a pacientului, lucrătorilor, personalului clinic și a altor persoane.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie utilizate de personal medical sau sub supravegherea acestuia, personal care este calificat prin instruire specifică și cu experiență în utilizarea și manipularea în siguranță a radionuclizilor; experiența și instruirea au fost aprobate de agenția guvernamentală corespunzătoare, împuternicită să autorizeze utilizarea radionuclizilor.

Instrucțiuni pentru marcarea radioactivă a pulberii de tilmanocept în flacoane de 50 micrograme cu tehnетиu Tc 99m

Considerații generale

Componentele flaconului din kit sunt sterile, apirogene și sunt destinate exclusiv utilizării pentru prepararea Lymphoseek. A nu se administra direct unui pacient componentele nepreparate ale flaconului din kit. Se vor respecta procedurile aseptice în timpul preparării și administrării.

Se vor lua măsuri de precauție adecvate privind siguranța împotriva radiațiilor în timpul preparării și administrării. A se utiliza un ecran de protecție împotriva radiațiilor pentru Lymphoseek marcat radioactiv în scopul prevenirii expunerii la radiații.

A se utiliza numai eluat provenit de la un generator de tehnétiu Tc 99m, care a fost eluat anterior în decursul a 8 ore. Pentru cea mai mare puritate radiochimică, a se reconstitui cu eluat din generatorul de tehnétiu Tc 99m proaspăt eluat.

Reacțiile de marcarea cu tehnétiu Tc 99m depind de menținerea ionului stanos în stare redusă. Pentru reconstituirea acestui kit nu trebuie utilizată injecția cu pertehnetat de sodiu (Tc 99m) care conține oxidanți. Flacoanele sunt sigilate în mediu cu azot; aerul sau oxigenul au efecte nocive asupra conținutului flaconului și, prin urmare, flaconul nu trebuie deschis.

Lymphoseek, soluție injectabilă marcată radioactiv, trebuie utilizat în decurs de 6 ore după reconstituire. La momentul administrării, doza nu trebuie să conțină un nivel de radioactivitate a Tc 99m mai mic decât cel intenționat pentru intervenția chirurgicală în aceeași zi (18,5 MBq) sau pentru intervenția chirurgicală în ziua următoare (74 MBq).

Determinarea volumelor de injectat

Lymphoseek poate fi administrat unui pacient ca injecție unică sau sub forma mai multor injecții. Înainte de preparare, se stabilesc tehnica de injectare intenționată și numărul de injecții care vor fi utilizate pentru un anumit pacient. Pentru fiecare injecție se alocă o seringă. Pe baza numărului planificat de seringi pentru injectare și a volumului total de injectat planificat pe pacient, se stabilește (din tabelul 3 de mai jos) volumul de Lymphoseek marcat radioactiv reconstituit din flacon.

Fiecare flacon de Lymphoseek, după ce a fost reconstituit și marcat radioactiv, ar trebui să conțină 50 micrograme de substanță activă cu un surplus când este preparat în conformitate cu instrucțiunile și administrat conform înregistrărilor din tabelul 3. Surplusul este de 12,5 micrograme pentru a permite testarea purității radiochimice și pentru a se asigura că se poate furniza o cantitate de 50 micrograme de tilmanocept. Conținutul complet al unui flacon nu trebuie administrat unui singur pacient. Produsul marcat radioactiv trebuie utilizat în decurs de 6 ore de la preparare. A se arunca medicamentul neutilizat.

Tabelul 3: Injecții de Lymphoseek în funcție de volumul injectat

Numărul dorit de injecții	Volumul total ce trebuie injectat	Volumul total de Lymphoseek reconstituit din flacon
1 injecție x 0,1 ml	0,1 ml	0,125 ml
5 injecții x 0,1 ml sau 2 injecții x 0,25 ml sau 1 injecție x 0,5 ml	0,5 ml	0,625 ml
5 injecții x 0,2 ml sau 4 injecții x 0,25 ml sau 2 injecții x 0,5 ml	1,0 ml	1,25 ml

Mod de preparare

Prepararea soluției injectabile de Lymphoseek marcat radioactiv din kit se realizează prin următoarea procedură aseptică:

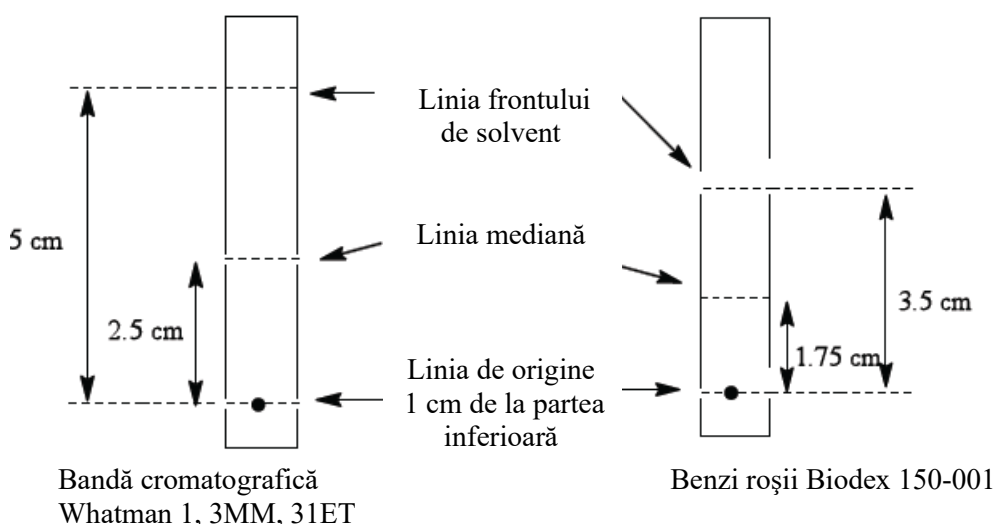
- Înainte de marcarea radioactivă, se verifică flaconul cu pulbere de tilmanocept pentru identificarea deteriorărilor. A nu se utiliza dacă integritatea flaconului pare să fi fost compromisă.
- Pentru marcarea radioactivă se utilizează soluție de pertehnetat de sodiu (Tc 99m) provenită dintr-un generator de tehnétiu Tc 99m, în decurs de 8 ore de la eluarea acestuia.
- A nu se deschide flaconul cu pulbere de tilmanocept înainte sau în timpul marcării radioactive.
- Utilizând o seringă sterilă, se extrage în condiții aseptice aproximativ 23,1 MBq sau 92,5 MBq de soluție de pertehnetat de sodiu (Tc 99m) într-un volum de aproximativ 0,125 ml (pentru un volum de 0,125 ml reconstituit din flacon) sau un volum aproximativ de 0,5 ml (pentru un volum de 0,625 ml sau 1,25 ml reconstituit din flacon). Se testează seringă pentru activitatea tehnétiului Tc 99m într-un calibrator de doză.

- Înainte de marcarea radioactivă, se notează cantitatea de radioactivitate, volumul reconstituit din flacon, data și ora, ora expirării și numărul lotului în spațiul existent pe eticheta produsului radioactiv și se lipește pe flaconul cu pulbere de tilmanocept. Se pune flaconul în spatele unui ecran de protecție împotriva radiațiilor și se dezinfectează dopul prin ștergere cu un tampon cu alcool.
- În condiții aseptice, se adaugă soluție de pertehnetat de sodiu ($Tc\ 99m$) (de la pasul d de mai sus) în flaconul cu pulbere de tilmanocept. Fără a scoate acul, se extrage un volum egal din gazul aflat în spațiul superior. A nu se deschide flaconul.
- Se scoate acul, se agită ușor flaconul pentru a amesteca conținutul, iar apoi se lasă la temperatura camerei timp de cel puțin 15 minute.
- În condiții aseptice, se adaugă 9 mg/ml soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu (0,9%), dacă este cazul, la produsul marcat radioactiv din flaconul cu pulbere de tilmanocept pentru a aduce volumul din flaconul reconstituit la volumul de 0,125 ml, 0,625 ml sau 1,25 ml înainte de a trage în seringă (seringi) doza pentru pacient. Pentru a normaliza presiunea, se extrage un volum egal din gazul aflat în spațiul superior.
- Se testează flaconul marcat radioactiv pentru radioactivitatea totală utilizând un calibrator de doză. Se notează concentrația activității tehniciului $Tc\ 99m$, volumul total, ora și data testării, ora expirării și numărul lotului pe eticheta pentru ecranul de protecție furnizată împreună cu kit-ul. Se lipește eticheta pe ecranul de protecție.
- Se determină puritatea radiochimică a produsului marcat radioactiv conform descrierii de mai jos.
- Se extrage volumul necesar de produs marcat radioactiv în numărul necesar de seringi. Se testează seringă (seringile) într-un calibrator de doză. Se notează cantitatea de radioactivitate, data și ora testării, volumul și ora expirării (aceasta nu trebuie să depășească 6 ore de la momentul preparării) pe o etichetă pentru seringă și se lipește eticheta (etichetele) pe seringă (seringi).
- Se păstrează produsul marcat radioactiv în spatele unui ecran de protecție. A nu se păstra la temperaturi mai mari de $25\ ^\circ C$. A se utiliza până la termenul de expirare marcat pe etichetă.

Determinarea purității radiochimice pentru Lymphoseek marcat radioactiv

Se determină puritatea radiochimică pentru Lymphoseek marcat radioactiv prin cromatografie instantanee în strat subțire (ITLC), utilizând hârtie Whatman 1, 3MM, 31ET Chr sau benzi roșii Biodex 150-001 (hârtie din celuloză pentru cromatografie), conform următoarei metode:

- Se marchează pe banda cromatografică liniile de origine, mediană și a frontului de solvent cu un creion așa cum se arată mai jos:



- Se aplică o picătură mică (3-10 microlitri) de produs marcat radioactiv în mijlocul liniei de origine a benzii cromatografice.
- Se pune banda într-o cameră cromatografică care conține 1 ml de acetonă ca solvent pentru dezvoltare. Se permite solventului să migreze până la linia frontului de solvent (5 cm de la partea inferioară a benzilor Whatman și 3,5 cm pentru banda Biodex). Se scoate banda din cameră, se lasă să se usuce și se taie în jumătăți. Se contorizează fiecare jumătate a benzii cu un contor de radioactivitate adecvat (calibrator de doză sau analizor multicanal).

d. Se calculează procentul purității radiochimice (% PRC) după cum urmează:

$$\% \text{ PRC} = \frac{\text{Cifre (activitate) în jumătatea inferioară}}{\text{Cifre (activitate) în jumătatea inferioară} + \text{Cifre (activitate) în jumătatea superioară}} \times 100$$

e. A nu se utiliza Lymphoseek marcat radioactiv dacă puritatea radiochimică este mai mică de 90 %.

Obținerea imaginii/cartografierea ganglionului sentinelă

Aplicații pentru cancer mamar, melanom și carcinom cu celule scuamoase al cavității bucale la adulți:

- În studiile clinice, pacienților li s-a administrat Lymphoseek cu până la 30 de ore înainte de intervenția chirurgicală. Un contor manual de radiații gamma (reprezentat de o sondă manuală de detectare a radiațiilor gamma) a fost utilizat intraoperator pentru a identifica ganglionii sentinelă care au fost localizați cu tehniciu Tc 99m. În studiile clinice care au utilizat Lymphoseek, investigatorii studiilor au utilizat o regulă a pragului pentru localizarea pozitivă a tehniciului Tc 99m care a fost estimată utilizând efectul parazit de fond al radioactivității plus trei abateri standard de la nivelul mediu al efectului parazit de fond (adică *regula celor trei sigma*, reprezentând > 99,7% diferența probabilă față de fond) (vezi tabelul 4). Valorile de fond au fost determinate, în general, din țesuturi situate distal la cel puțin 20 centimetri de locul de injectare.

Tabelul 4: Exemplu de prag al regulii celor trei sigma

Efect parazit de fond ^a	Valoarea pragului celor trei sigma
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Media a trei valori determinate la 2 secunde sau a unei valori determinate la 10 secunde

- Toți agenții de cartografiere limfatici utilizează elemente ale sistemului limfatic pentru distribuție. Scanarea și detectarea ganglionilor sentinelă cu Lymphoseek este dependentă de țintirea moleculară specifică a acestuia și de legarea de celulele reticuloendoteliale din ganglionii limfatici. Distorsionarea arhitecturii și funcționării sistemului limfatic fundamental prin intervenții chirurgicale extinse prealabile, iradiere sau boală metastazată poate avea drept rezultat localizarea redusă a Lymphoseek în ganglionii limfatici. Pe baza studiilor clinice, rata de localizare (procentul de pacienți cu cel puțin un nodul contaminat) și gradul de localizare (numărul mediu de noduli contaminați pe pacient) pentru Lymphoseek nu depind de tehnica de injectare a produsului radiofarmaceutic. Utilizarea Lymphoseek are scopul de a completa palparea, inspectarea vizuală și alte proceduri importante pentru localizarea ganglionilor limfatici. Cartografierea limfatică intraoperatorie prin detectarea radiațiilor gamma poate fi inițiată cel mai curând la 15 minute după injectare și în decurs de 30 de ore (pentru intervenția chirurgicală de a doua zi) de la administrarea Lymphoseek.
- După injectarea Lymphoseek, poate fi realizată scanarea cu detectarea radiațiilor gamma. Perioada de timp recomandată pentru scanarea preoperatorie este de 15 minute după injectare, însă poate fi inițiată încă din primele 10 minute. Procedurile de scanare preoperatorie eficace includ scintigrafia planară cu cameră gamma, SPECT și SPECT/CT. Cu toate că aceste proceduri sunt complementare utilizării intraoperatorii a sondei gamma, imaginile obținute astfel nu trebuie considerate a fi un înlocuitor pentru o examinare intraoperatorie competentă și amănunțită cu o sondă manuală de detectare a radiațiilor gamma.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lymphoseek 50 micrograme, kit pentru preparate radiofarmaceutice
tilmanocept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține tilmanocept 50 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Trehaloză dihidrat

Glicină (E640)

Ascorbat de sodiu (E301)

Clorură de staniu dihidrat

Hidroxid de sodiu (E524)

Acid clorhidric diluat (E507)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Kit pentru preparate radiofarmaceutice
5 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

În acest ambalaj sunt incluse instrucțiuni pentru reconstituirea și marcarea radioactivă a produsului.

Pentru injectare după marcarea radioactivă.

Utilizare intradermică, subcutanată, intratumorală sau peritumorală, după marcarea radioactivă cu pertehnetat de sodiu (^{99m}Tc).

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

Soluția marcată radioactiv poate fi utilizată în decurs de 6 ore, când este păstrată la temperaturi sub 25 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 25 °C.

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/955/001 5 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta de flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Lymphoseek 50 micrograme, kit pentru preparate radiofarmaceutice
tilmanocept

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru injectare după marcarea radioactivă cu pertehnetat de sodiu (^{99m}Tc).

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

Conține un surplus.

Navidea

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Etichetă pentru ecranul de protecție de aplicat după marcarea radioactivă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Lymphoseek 50 micrograme soluție injectabilă
tehnețiu (^{99m}Tc) tilmanocept

Utilizare intradermică, subcutanată, intratumorală sau peritumorală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru injectare

3. DATA DE EXPIRARE

A se utiliza în decurs de 6 ore de la marcarea radioactivă.

EXP: _____ ora/data

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Activitate totală: _____ MBq

Volum total: _____ ml

Ora calibrării: _____ ora/data

6. ALTE INFORMAȚII

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 25 °C.

Conține un surplus.



B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Lymphoseek 50 micrograme, kit pentru preparate radiofarmaceutice tilmanocept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului de medicină nucleară care va supraveghea procedura.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului de medicină nucleară. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Lymphoseek și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să se utilizeze Lymphoseek
3. Cum să utilizați Lymphoseek
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lymphoseek
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lymphoseek și pentru ce se utilizează

Acest medicament se utilizează numai în scop diagnostic la adulți. Acest lucru înseamnă că se utilizează în cancerul mamar, melanom sau cancerule cavității bucale pentru a ajuta la aflarea informațiilor despre boala dumneavoastră. Acesta nu este un tratament pentru boala dumneavoastră.

Înainte de a fi utilizată, pulberea din flaconul care conține tilmanocept se amestecă cu un medicament radioactiv numit pertehnetat de sodiu (care conține ^{99m}Tc) pentru a produce substanța numită tilmanocept marcat cu tehnețiu (^{99m}Tc).

Întrucât tilmanocept marcat cu tehnețiu (^{99m}Tc) conține o cantitate mică de radioactivitate, acesta poate evidenția anumite părți din organism în timpul testelor pentru a-i ajuta pe medici să determine dacă s-a produs răspândirea cancerului în locurile numite „ganglioni limfatici” care se află în apropierea tumorilor. Ganglionii limfatici care se află cel mai aproape de tumoră se numesc ganglioni „santină”. Ganglionii limfatici sunt locurile în care există cea mai mare probabilitate de răspândire a celulelor canceroase. Când Lymphoseek găsește ganglionii santinelă, aceștia pot fi îndepărtați și verificați pentru a determina dacă sunt prezente celule canceroase. Lymphoseek găsește ganglionii limfatici și poate fi detectat utilizând o cameră sau un detector special.

Utilizarea Lymphoseek implică expunerea la cantități mici de radioactivitate. Medicul dumneavoastră și medicul de medicină nucleară au considerat că beneficiul pe care îl veți obține ca urmare a acestei proceduri efectuate cu produsul radiofarmaceutic depășește riscul de expunere la radiații.

2. Ce trebuie să știți înainte să se utilizeze Lymphoseek

Nu utilizați Lymphoseek

dacă sunteți alergic la tilmanocept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau la oricare din componentele produsului farmaceutic marcat radioactiv.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră de medicină nucleară înainte de a vi se administra Lymphoseek.

- dacă v-ați confruntat cu semne de reacție alergică (prezentate la pct. 4) după administrarea anterioară de Lymphoseek
- dacă aveți probleme cu rinichii sau cu ficatul (boală renală sau hepatică)

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub de 18 ani deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Lymphoseek împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului de medicină nucleară dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ și medicamentele eliberate fără prescripție și medicamentele naturiste.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului de medicină nucleară pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Înainte de administrarea Lymphoseek, trebuie să îl informați pe medicul de medicină nucleară dacă este posibil să fiți gravidă, dacă v-a întârziat menstruația sau dacă alăptați.

Dacă aveți dubii, este important să vă adresați medicului de medicină nucleară care va supraveghea procedura.

Dacă sunteți gravidă, medicul de medicină nucleară vă va administra acest medicament în timpul sarcinii numai dacă beneficiul estimat depășește riscurile.

Dacă alăptați, laptele matern trebuie aruncat timp de 24 de ore după administrarea Lymphoseek.

Adresați-vă medicului de medicină nucleară pentru a afla când puteți relua alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se consideră că este puțin probabil ca Lymphoseek să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Medicul dumneavoastră și medicul de medicină nucleară vă vor spune când puteți conduce un vehicul în siguranță după intervenția chirurgicală.

Lymphoseek conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Lymphoseek

Acest medicament este destinat doar utilizării în spital.

Există reglementări stricte privind administrarea, manipularea și eliminarea medicamentelor radiofarmaceutice. Lymphoseek va fi utilizat numai în cadrul unor structuri controlate în mod special. Acest medicament va fi manipulat și vă va fi administrat de către persoane instruite pentru a-l utiliza în condiții de siguranță. Aceste persoane vor avea o grijă deosebită să utilizeze acest medicament în condiții de siguranță și vă vor informa cu privire la acțiunile lor.

Medicul de medicină nucleară care supraveghează procedura va decide cantitatea de Lymphoseek care se va utiliza în cazul dumneavoastră. Aceasta va fi cantitatea minimă necesară pentru a obține informațiile dorite.

Cantitatea care trebuie administrată în mod obișnuit, recomandată la un adult, este cuprinsă între 18,5 și 74 MBq (megabecquerel, unitatea utilizată pentru exprimarea radioactivității).

Doza poate fi divizată în cantități mai mici. Acest lucru înseamnă că medicul poate face mai mult de o injecție în zona din jurul tumorii.

Înainte de administrarea Lymphoseek, trebuie:

să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale medicului de medicină nucleară.

Administrarea Lymphoseek și efectuarea procedurii

Lymphoseek se injectează sub piele, sub mamelon sau în jurul tumorii. Locul depinde de tipul tumorii.

Lymphoseek se administrează în ziua dinaintea procedurii sau în ziua procedurii.

Durata procedurii

Medicul de medicină nucleară vă va informa cu privire la durata obișnuită a procedurii.

Medicul de medicină nucleară utilizează o cameră specială pentru a detecta Lymphoseek. Medicul chirurg utilizează imaginile pentru a vedea unde sunt localizați ganglionii sentinelă. De asemenea, medicul chirurg va utiliza un aparat care detectează componenta ^{99m}Tc a medicamentului. ^{99m}Tc indică medicului chirurg unde sunt localizați ganglionii sentinelă.

Când este detectat un ganglion sentinelă, medicul chirurg îl îndepărtează. Dacă există mai mulți ganglioni sentinelă, și aceștia vor fi îndepărtați. După aceea, ganglionii sentinelă sunt verificați pentru a determina dacă celulele canceroase s-au extins la aceștia.

Ce să faceți după utilizarea Lymphoseek

Medicul de medicină nucleară vă va spune dacă este necesar să luați orice precauții speciale după ce ați luat acest medicament. Dacă aveți orice întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Lymphoseek decât trebuie

Supradozajul este puțin probabil, întrucât vi se va administra o cantitate special măsurată de Lymphoseek, controlată cu precizie de către medicul care supraveghează procedura. Cu toate acestea, în caz de supradozaj, vi se va administra tratamentul corespunzător.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului de medicină nucleară care supraveghează procedura.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea la administrarea acestui medicament:

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- iritație sau durere la locul injectiei (incluzând sânii și pielea);
- leziune dureroasă, deschidere a leziunii sau acumulare de lichid la nivelul plăgii chirurgicale;
- greață sau amețală;
- vedere încețoșată;
- dificultăți de vorbire;
- dureri de cap;
- bătăi rapide ale inimii;
- nevoie frecventă sau urgentă de urinare;
- senzație de căldură, senzație de furnicături sau înțepături sau dureri la nivelul extremităților, umărului, gâtului sau maxilarului;
- înroșire trecătoare a feței;
- valori crescute ale concentrației de calciu din sânge.

Acest medicament radiofarmaceutic va distribui cantități scăzute de radiații ionizante, asociate cu un risc minim de cancer și anomalii congenitale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în anexa V.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lymphoseek

Nu vi se va cere să păstrați acest medicament. Păstrarea medicamentului este responsabilitatea medicului specialist și trebuie efectuată în condiții corespunzătoare. Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice trebuie să respecte normele naționale privind materialele radioactive.

Următoarele informații sunt destinate numai medicului specialist.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „Exp”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 25 °C. A se păstra flaconul în ambalajul exterior pentru a fi protejat de lumină.

Soluția marcată radioactiv este stabilă timp de 6 ore la maximum 25 °C.

Medicamentul marcat radioactiv este o soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile. A nu se utiliza dacă prezintă particule și/sau modificări de culoare.

Eliminarea medicamentelor radiofarmaceutice trebuie efectuată în conformitate cu regulamentele naționale privind materialele radioactive. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lymphoseek

- Substanța activă este tilmanocept. Fiecare flacon conține tilmanocept 50 micrograme.
- Celelalte componente sunt trehaloză dihidrat, glicină (E640), ascorbat de sodiu (E301), clorură de staniu dihidrat, hidroxid de sodiu (E524) și acid clorhidric, diluat (E507).

Cum arată Lymphoseek și conținutul ambalajului

Înainte de a fi utilizată, pulberea din flacon se amestecă cu un medicament radioactiv numit pertehnetat de sodiu pentru a produce substanța numită tilmanocept marcat cu tehneciu (^{99m}Tc).

Mărimi de ambalaj

Flacoanele din sticlă sunt furnizate într-o cutie care conține 5 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

RCP-ul complet al Lymphoseek este furnizat ca secțiune detașabilă la sfârșitul prospectului din ambalajul medicamentului, cu scopul de a pune la dispoziția profesioniștilor din domeniul sănătății informații suplimentare științifice și practice cu privire la administrarea și utilizarea acestui medicament radiofarmaceutic.

Citiți RCP-ul [RCP-ul trebuie să fie inclus în cutie].