

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lymphoseek 50 микрограма кит за радиофармацевтичен препарат

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 50 микрограма тилманосепт (tilmanосепт).

Радиоактивният изотоп не е включен в кита.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Кит за радиофармацевтичен препарат

Флаконът съдържа стерилен, апиrogenен, бял до почти бял лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.

Изотопно маркираният Lymphoseek е предназначен за образно изследване и интраоперативно откриване на сентинелни лимфни възли, дрениращи първичен тумор, при възрастни пациенти с рак на гърдата, меланом или локализиран сквамозноклетъчен карцином на устната кухина.

Посредством апарат за гама детекция може да се извърши външно образно изследване и интраоперативна оценка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен само за болнична употреба.

Този лекарствен продукт трябва да се прилага само от обучени медицински специалисти с технически експертен опит в извършването и тълкуването на процедури за картографиране на сентинелни лимфни възли.

Дозировка

Препоръчителната доза е 50 микрограма тилманосепт, изотопно маркиран с технеций Tc 99m при 18,5 MBq за хирургична операция в същия ден или 74 MBq за хирургична операция на следващия ден. Дозата от 50 микрограма не следва да се коригира спрямо разликите в телесното тегло. Общото количество за инжектиране не бива да надвишава 50 микрограма тилманосепт, с максимална обща радиоактивност 74 MBq на доза.

Препоръчителното минимално време за образно изследване е 15 минути след инжектирането. Интраоперативното лимфно картографиране може да започне най-рано 15 минути след инжектирането.

Пациентите с планирана хирургична операция в деня на инжектирането получават продукт, изотопно маркиран с 18,5 MBq технеций Tc 99m. Приложението трябва да се осъществи в рамките на 15 часа от планираното време за операцията и интраоперативното откриване.

Пациентите с планирана хирургична операция в деня след инжектирането получават продукт, изотопно маркиран с 74 MBq технеций Tc 99m. Приложението трябва да се осъществи в рамките на 30 часа от планираното време за операцията и интраоперативното откриване.

Специални популации

Чернодробно или бъбречно увреждане

Необходима е внимателна преценка на дозата радиоактивност, която да бъде приложена при тези пациенти, тъй като е възможно увеличено излагане на радиация. Радиационната доза на пациента не би надвишила 2,28 mSv дори ако никаква част от дозата от 74 MBq не бъде елиминирана.

Не са провеждани широкообхватни проучвания с лекарствения продукт за определяне и за коригиране на дозата при нормалната и при специални популации. Фармакокинетиката на технеций Tc 99m тилманосепт при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане не е описана (вж. раздел 5.2).

Пациенти в старческа възраст

В клинични проучвания са оценявани пациенти в старческа възраст на 65 г. или по-възрастни (32 %); не са идентифицирани проблеми относно безопасността. Не се препоръчва коригиране на дозата в зависимост от възрастта.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Lymphoseek при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт трябва да се маркира с изотоп преди да се приложи на пациента. Изотопно маркираният продукт е бистър, безцветен разтвор, без видими частици.

След маркирането с изотоп приложението може да се извърши чрез интрадермално, подкожно, интратуморно или перитуморно инжектиране.

При меланом приложението е интрадермално чрез единична инжекция или множество отделни инжекции.

При рак на гърдата приложението е интрадермално, субареоларно (единично или многократно разделено инжектиране) или перитуморно (чрез единична или множество отделни инжекции).

При сквамозноклетъчен карцином на устната кухина приложението е перитуморно (множество отделни инжекции).

Всеки флакон от 50 микрограма съдържа допълнително излишък, за да се гарантира прилагането на 50 микрограма тилманосепт. Независимо от това флаконът трябва да се подготви съгласно указанията и да се използва количество, съизмеримо с 50 микрограма за единична доза за пациента.

Отделните обеми за инжектиране не бива да надвишават 0,5 ml или да са по-малки от 0,1 ml. Общият обем за инжектиране не бива да е повече от 1,0 ml или да е по-малко от 0,1 ml. Разреждането на

продукта в обеми, надвишаващи 1,0 ml, може да повлияе на *in vivo* фармакокинетиката на Lymphoseek.

За инструкции относно приготвянето и контрола на радиохимичната чистота на радиофармацевтика вижте точка 12.

За подготовката на пациента вижте точка 4.4.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към някоя от съставките на изотопно маркирания продукт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Възможност за свръхчувствителност или анафилактични реакции

Възможността за свръхчувствителност, включително тежки животозаstrашаващи фатални анафилактични/анафилактоидни реакции, винаги трябва да се има предвид.

Ако възникне свръхчувствителност или анафилактични реакции, приложението на лекарствения продукт трябва да се преустанови незабавно и, ако е необходимо, да се започне интравенозно лечение. За да са възможни незабавни действия при спешни случаи, необходимите лекарствени продукти и оборудване като ендотрахеална тръба и апарат за обдишване трябва да бъдат на непосредствено разположение.

Индивидуална обосновка на съотношението полза/риск

За всеки пациент излагането на радиация трябва да е обосновано от вероятната полза. Приложената радиоактивност във всеки случай трябва да бъде толкова ниска, колкото е най-разумно за получаването на необходимата диагностична информация.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Необходима е внимателна преценка на съотношението полза/риск при тези пациенти, тъй като е възможно увеличено излагане на радиация. Очакваната радиационната доза на пациента не би надвишила 2,28 mSv дори ако никаква част от дозата от 74 MBq не бъде елиминирана (вж. точка 4.2).

Подготовка на пациента

Пациентът трябва да бъде добре хидратиран преди началото на прегледа, а честото уриниране през първите часове след прегледа би намалило излагането на пациента на радиация.

Специални предупреждения

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

За предпазните мерки по отношение на риска за околната среда вижте в точка 6.6.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Добавянето на големи обеми контрастни вещества или други вещества за инжектиране, времево или анатомично близо до Lymphoseek, може да повлияе на *in vivo* фармакокинетиката на Lymphoseek. Не бива да се инжектират допълнителни контрастни вещества в рамките на 30 минути след приложението на Lymphoseek.

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Когато е необходимо приложение на радиофармацевтици при жени с детероден потенциал, е важно да се определи дали жената е бременна, или не. Всяка жена с пропуснат месечен цикъл следва да се приема за бременна, докато не бъде доказаното противното. При съмнение относно потенциална бременност (ако жената е с пропуснат месечен цикъл, ако цикълът е много нередовен и др.), на пациентката трябва да се предложат алтернативни техники, при които не се използва йонизиращо лъчение (ако има такива).

Бременност

Липсват данни от употребата на Lymphoseek при бременни жени. Не са провеждани проучвания по отношение на репродуктивната токсичност при животни и не е известно дали Lymphoseek може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага при бременни жени.

При процедурите с радиоактивни изотопи при бременни жени фетусът също получава доза радиация. Поради тази причина по време на бременност трябва да се провеждат само крайно необходими изследвания, когато вероятната полза силно надвишава риска, на който са изложени майката и фетусът.

Кърмене

Не е известно дали технеций Tc 99m тилманосепт се екскретира в кърмата.

Преди прилагането на радиофармацевтици при кърмеща майка трябва да се обмисли възможността за отлагане на прилагането на радиоактивен изотоп, докато майката престане да кърми, и да се прецени най-правилният избор на радиофармацевтик, като се има предвид отделянето на радиоактивност в кърмата. Ако прилагането бъде счтено за необходимо, кърменето трябва да се прекъсне за период от 24 часа след инжектирането, а отделената кърма да се изхвърли.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания с Lymphoseek по отношение на фертилитета при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Lymphoseek не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При клинични изпитвания с участието на 553 пациенти най-честите нежелани реакции са:

- ° Дразнене на мястото на инжектиране (0,7 %; 4 от 553 пациенти)
- ° Болка на мястото на инжектиране (0,2 %; 1 от 553 пациенти).

Другите нежелани реакции са нечести, леки и краткотрайни.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотата на нежеланите реакции, посочени по-долу, е оценена в клинични проучвания при 553 пациенти на възраст 18 и повече години, на които е приложен Lymphoseek. Тези реакции са времево свързани с приложението на Lymphoseek и може да се дължат на други приложения на пациентите лекарствени продукти или на хирургични процедури.

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу по категории по честотата. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$);

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана лекарствена реакция (НЛР)
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести: хиперкалциемия
Нарушения на нервната система	Нечести: афазия, световъртеж, главоболие, парестезия
Нарушения на очите	Нечести: замъглено зрение
Сърдечни нарушения	Нечести: синусова тахикардия
Съдови нарушения	Нечести: зачервяване на лицето
Стомашно-чревни нарушения	Нечести: гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести: дразнене на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести: болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, болка във врата, болка в челюстите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести: позиви за уриниране, полакиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести: болки в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести: дразнене на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, усещане за топлина
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести: болка на мястото на инцизията, сером, дехисценция на раната

Излагането на йонизиращо лъчение се свързва с появата на рак и с риск от развиване на наследствени дефекти. Тъй като ефективната доза за възрастен (70 kg) е 1,32 mSv, когато се прилага максималната препоръчителна радиоактивност 74 MBq, се очаква нежеланите реакции да са малко вероятни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Общото количество за инжектиране не бива да надвишава 50 микрограма тилманосепт, с максимална обща радиоактивност 74 MBq на доза. Хронично или остро предозиране е малко вероятно, предвид общото количество за инжектиране.

Клинични последици не са наблюдавани при хора при дозови нива 3,7 пъти по-високи от препоръчителната доза Lymphoseek или при животни при дозови нива 390 пъти по-високи от очакваната експозиция на тилманосепт при хора.

В случай на предозиране на радиация с тилманосепт, приетата от пациента доза трябва да се намали, когато е възможно, посредством увеличаване на елиминирането на радиоизотопа от организма чрез често уриниране или чрез предизвикана диуреза и често изпразване на пикочния мехур.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диагностични радиофармацевтици, туморна диагностика, АТС код: V09IA09.

Механизъм на действие

Lymphoseek е насочен към рецепторите радиофармацевтик, който е разработен да преминава бързо през лимфните съдове; той се насочва, кумулира и задържа в първичните дрениращи лимфни възли с ключово значение за прогнозирането (сентинелни лимфни възли). Веществото, тилманосепт, се свързва специфично с маноза-свързващите рецепторни протеини (CD206), които се намират на повърхността на макрофагите и на дендритните клетки. Макрофагите присъстват във високи концентрации в лимфните възли.

Тилманосепт е макромолекула, която е съставена от множество единици диетилентриаминпентаоцетна киселина (ДТРА) и маноза, като всяка е синтетично свързана с 10 kDa декстранов скелет. Манозата действа като субстрат за рецептора, а ДТРА служи като хелатообразуващо средство за маркиране с технеций Tc 99m. Средният диаметър на молекулата на тилманосепт е 7 nm и този малък размер позволява усилено преминаване в лимфните канали, което води до бърз и постоянен клирънс на мястото на инжектиране.

След реконституиране и маркиране Lymphoseek е предназначен за инжектиране в непосредствена близост до тумора и за предоперативно образно гама изследване със стационарна гама камера (сцинтиграфия), еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) или SPECT/компютърна томография SPECT/CT, и/или интраоперативна употреба с гама сонда, за локализиране на лимфни възли в лимфните пътища, дрениращи тумора.

При проучвания *in vitro* технеций Tc 99m тилманосепт показва специфично и здраво свързване с човешките CD206 рецептори, с афинитет към основното място на свързване $K_d = 2,76 \times 10^{-11} \text{M}$. В клиничните проучвания фаза 1 приблизително 0,5 до 1,8% от дозата кумулира в дрениращите лимфни възли чрез специфично свързване след 30 минути. Свързването на технеций Tc 99m тилманосепт не зависи от вида или стадия на тумора.

Клинична ефикасност

В клинични проучвания фаза 3 технеций Tc 99m тилманосепт се открива в сентинелни лимфни възли в рамките на 10 минути. При анализ на външно образно гама изследване е доказано, че свързаният технеций Tc 99m тилманосепт се задържа в същите дрениращи лимфни възли до 30 часа.

Предоперативна лимфосцинтиграфия е извършена при 100 % от пациентите с меланом, при 100 % от пациентите със сквамозноклетъчен карцином на главата и шията и при 82 % от пациентите с рак на гърдата. Общият процент на съвпадение между локализирането на лимфните възли (определени с радиоактивно откриване) при предоперативна лимфосцинтиграфия и интраоперативно изследване на лимфните възли е 97,8 % за всички пациенти.

В клинични проучвания фаза 3 при пациенти с рак на гърдата, картографиран с технеций Tc 99m тилманосепт и със синьо багрило, технеций Tc 99m тилманосепт се локализира при 99,91 % от пациентите със средно 2,08 локализирани сентинелни лимфни възли на пациент чрез мета-анализи на фиксираните ефекти. Тези проценти са значително по-високи ($p < 0,0001$) в сравнение с мета-анализа на произволните ефекти на процентите на локализиране в публикуваната литература за колоидните лимфни картографиращи средства съгласно използването им в европейската клинична практика. При мета-анализ на фиксираните ефекти в две проучвания фаза 3 технеций Tc 99m тилманосепт се локализира в 99,99 % от ексцизираните лимфни възли, оцветени в синьо от синьо багрило (съгласуване). От друга страна синьото багрило се локализира в 66,96 % от ексцизираните лимфни възли, открити с технеций Tc 99m тилманосепт (обратно съгласуване).

В клинични проучвания фаза 3 при пациенти с меланом, картографиран с технеций Тс 99m тилманосепт и със синьо багрило, технеций Тс 99m тилманосепт се локализира при 99,89 % от пациентите със средно 2,30 локализиращи сентинелни лимфни възли на пациент чрез мета-анализи на фиксираните ефекти. Тези проценти са значително по-високи ($p < 0,0001$) в сравнение с мета-анализа на произволните ефекти на процентите на локализиране в публикуваната литература за колоидните лимфни картографиращи средства съгласно използването им в европейската клинична практика. При мета-анализ на фиксираните ефекти в проучвания фаза 3 технеций Тс 99m тилманосепт се локализира в 99,99 % от ексцизираните лимфни възли, оцветени в синьо от синьо багрило (съгласуване). От друга страна синьото багрило се локализира в 63,50 % от ексцизираните лимфни възли открити с технеций Тс 99m тилманосепт (обратно съгласуване).

В едно клинично проучване фаза 3 при пациенти с интраорален или кожен сквамозноклетъчен карцином технеций Тс 99m тилманосепт локализира сентинелните лимфни възли при 97,59 % от пациентите, преминали през оценка на лимфните възли. По отношение на патологичния статус на лимфните възли, събрани при цялостната дисекция на лимфни възли, технеций Тс 99m тилманосепт коректно локализира сентинелните лимфни възли, прогнозиращи наличието на метастазен тумор, при 38 от 39 пациенти, с фалшиво отрицателен резултат 2,59 %. Общата точност на технеций Тс 99m тилманосепт при идентифицирането на действително позитивни и действително негативни пациенти с патология в локализираните лимфни възли възлиза на 98,80 %.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lymphoseek в една или повече подгрупи на педиатричната популация за визуализация на лимфния дренаж на солидни злокачествени тумори за диагностични цели (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Завършени са две клинични изпитвания фаза 1 при пациенти с рак на гърдата и едно проучване фаза 1 при пациенти с меланом. Целта на проучванията включва радиофармакокинетичната оценка на Lymphoseek.

Разпределение

В едно проучване фаза 1 при пациенти с рак на гърдата Lymphoseek показва бърз клирънс в мястото на инжектиране (постоянна скорост на елиминиране в диапазона от 0,222/h до 0,278/h) при всичките три тествани дози (4, 20 и 100 микрограма). Ъптейкът на технеций Тс 99m тилманосепт в първичния сентинелен лимфен възел се увеличава в зависимост от дозата ($p = 0,009$): инжектиране на дози от 4, 20 и 100 микрограма Lymphoseek води до нива в първичния сентинелен възел (L_{SN}) съответно $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol и $10,58 \pm 8,43$ pmol технеций Тс 99m тилманосепт. Процентът от инжектираната доза, достигащ първичния сентинелен възел ($\%ID_{SN}$), е $0,05 \% \pm 0,10 \%$, $0,52 \% \pm 0,38 \%$, $0,21 \% \pm 0,17 \%$ съответно при групите с доза 4, 20 и 100 микрограма. В плазмата $\%ID$ на грам за две дозови нива достига пик за 4 часа; средните стойности за дози от 4 и 100 микрограма са съответно $0,0090 \% / g \pm 0,0048 \% / g$ и $0,0039 \% / g \pm 0,0046 \% / g$. Дозата от 20 микрограма достига пик за 2,5 часа със среден $\%ID / g$ $0,0023 \% / g \pm 0,0005 \% / g$.

Във второто проучване фаза 1 при пациенти с рак на гърдата, при което пациентите са инжектирани с 20 микрограма Lymphoseek, средната постоянна скорост на елиминиране на технеций Тс 99m тилманосепт е 0,299/ч, а полуживотът на лекарството в мястото на инжектиране е 2,6 часа. $\%ID_{SN}$ е $1,68 \% \pm 1,22 \%$ в групата с инжектиране 3 часа преди хирургичната операция и $1,81 \% \pm 2,19 \%$ в групата с инжектиране на Lymphoseek 16 часа преди хирургичната операция.

В проучване фаза 1 при пациенти с меланом, при всичките три тествани дози (20, 100 и 200 микрограма) Lymphoseek се очиства от мястото на инжектиране с постоянна скорост на елиминиране в диапазона от 0,227/ч до 0,396/ч, водейки до полуживот на лекарството в мястото на инжектиране 1,75 до 3,05 часа). Ъптейкът на технеций Тс 99m тилманосепт в първичния сентинелен лимфен възел се увеличава в зависимост от дозата: Инжектиране на дози от 4, 20 и 100 микрограма Lymphoseek

води до нива (L_{SN}) съответно $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol и $58,2 \pm 41,2$ pmol технеций Tc 99m тилманосепт. $\%ID_{SN}$, поет в първичния лимфен възел, е 0,50 % при групата с доза от 20 микрограма, 0,35 % при групата с доза от 100 микрограма, 0,58 % при групата с доза от 200 микрограма Lymphoseek. В плазмата $\%ID$ на грам за две дозови нива достига пик за 15 минути; средните стойности съответно при групите с доза 20 и 200 микрограма са $0,0104 \% / g \pm 0,0135 \% / g$ и $0,0065 \% / g \pm 0,0082 \% / g$. Дозата от 100 микрограма достига пик за 1 и 2 часа със среден $\%ID / g$ $0,0018 \% / g \pm 0,001 \% / g$ във времева точка.

Елиминиране

Технеций Tc 99m тилманосепт се елиминира предимно чрез бъбреците. Метаболизмът на технеций Tc 99m тилманосепт не е изследван експериментално. Тилманосепт може да се метаболизира в черния дроб до съставните си молекули, а именно декстран (който се отделя чрез бъбреците и/или се метаболизира допълнително до глюкоза), маноза (ендогенна захар) и диетилентриаминпентаоцетна киселина (която се отделя чрез бъбреците). Както при всички основни метаболити, особено при онези, при които черният дроб играе измерима роля за елиминирането, е възможно да възникне и билиарно елиминиране на технеций Tc 99m тилманосепт.

$\%ID$ за черния дроб, бъбреците и пикочния мехур според изчисленията от сканирането на цялото тяло на пациенти с рак на гърдата 1, 2,5 и 12 часа след прилагането е под 2,6 % през цялото време (всички дозови нива общо). $\%ID$ за черния дроб, бъбреците и пикочния мехур според изчисленията от сканирането на цялото тяло на пациенти с меланом 1 и 12 часа след прилагането са в диапазон от 1,1 % до 1,3 % за 1 час, като всички намаляват до по-малко от 1 % за 12 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за остра токсичност и токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трехалоза дихидрат
Глицин (E640)
Натриев аскорбат (E301)
Станохлорид дихидрат (E512)
Натриев хидроксид (E524)
Хлороводородна киселина, разредена (E507)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6 и 12.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
18 месеца

След изотопно маркиране

6 часа. Да не се съхранява над 25 °C. Съхранявайте при подходяща защита от радиация.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, съхранението в периода на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след маркирането с изотоп на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

Съхранението на радиофармацевтиците трябва да се осъществява съгласно националните разпоредби относно радиоактивните материали.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

4 ml флакон от стъкло тип 1, със запушалка от бромобутилова гума, с отчупваща се обкатка. Всеки флакон съдържа 50 микрограма тилманосепт.

Опаковка по 5 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общо предупреждение

Радиофармацевтиците трябва да се получават, използват и прилагат само от оторизирани лица, в определени клинични условия. Тяхното получаване, съхранение, използване, транспортиране и изхвърляне са предмет на съответните разпоредби и/или лицензиране от компетентна официална организация.

Радиофармацевтиците трябва да се приготвят по начин, който отговаря на изискванията за радиационна безопасност и за фармацевтично качество. Трябва да се вземат подходящи асептични предпазни мерки.

Съдържанието на флакона е предназначено само за употреба при приготвяне и изотопно маркиране на Lymphoseek и не трябва да се прилага директно на пациента преди да е премината процедурата за подготовка. Всеки флакон от 50 микрограма съдържа допълнително излишък, за да се гарантира доставянето на 50 микрограма тилманосепт. Независимо от това флаконът трябва да се подготви съгласно указанията и да се използва количество, съизмеримо с 50 микрограма за единична доза за пациента; целият останал материал трябва да се изхвърли след реконституиране и употреба, вижте точка 12.

За указания относно реконституирането и изотопното маркиране на лекарствения продукт преди прилагане вижте точка 12. Изотопно маркираният продукт е бистър, безцветен разтвор, без видими частици.

Ако в даден момент от приготвянето на този лекарствен продукт целостта на флакона бъде нарушена, той не трябва да се използва.

Процедурите за прилагане трябва да се провеждат така, че да се намали рискът от контаминация на лекарствения продукт и от облъчване на операторите. Адекватното екраниране е задължително.

Съдържанието на кита преди екстемпоралното приготвяне не е радиоактивно. След като обаче се добави натриевият пертехнетат (^{99m}Tc), трябва да се поддържа адекватно екраниране на крайния препарат.

Прилагането на радиофармацевтици крие рискове за други хора от външно облъчване или контаминация от разливане на урина, повръщане и др. Следователно трябва да се вземат предпазни мерки за защита от облъчване съгласно националните разпоредби.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/955/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2014 г.

Дата на последно подновяване: 16 септември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Технеций (^{99m}Tc) е произведен посредством ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) генератор и се разпада с излъчване на гама лъчение със средна енергия 140 keV и полуживот 6,02 часа до технеций (^{99m}Tc), който предвид дългия си полуживот $2,13 \times 10^5$ години може да се разглежда като квазистабилна.

Оценката на радиационната доза за редица органи се основава на средната доза за вътрешно облъчване при "стандартен" човек и S стойностите на средната доза за вътрешно облъчване и е изчислена от биологичните данни за кумулиране в органите и клирънса в кръвта.

Радиационните дози за органите и тъканите на средностатистически пациент (70 kg) на MBq изотопно маркиран Lymphoseek са показани в Таблица 1 и Таблица 2.

Таблица 1. Изчислена абсорбирана доза Lymphoseek при пациенти с рак на гърдата^a

Изчислена абсорбирана радиационна доза при рак на гърдата, mGy/MBq	
Таргетен орган	Възрастни
мозък	0,0002
гърда (място на инжектиране)	0,0897
стена на жлъчния мехур	0,0019
стена на долните отдели на дебелото черво	0,0007

тънко черво	0,0005
стомах	0,0010
стена на горните отдели на дебелото черво	0,0007
бъбрек	0,0101
черен дроб	0,0018
бели дробове	0,0020
мускули	0,0005
яйчници	0,0101
червен костен мозък	0,0007
кости	0,0010
далак	0,0015
тестиси	0,0027
тимус	0,0063
тиреоидна жлеза	0,0048
пикочен мехур	0,0032
цяло тяло (кръв) ^б	0,0011
Ефективна доза (Е) (мъже, mSv/MBq)	0,01600
Ефективна доза (Е) (жени, mSv/MBq)	0,01785

^а Изчислени по данни от 18 пациенти с рак на гърдата, на които са направени четири перитуморни инжекции с дози 4, 20 и 100 микрограма Lymphoseek.

^б Кръвта представлява общата експозиция на организма, отделена от независими измервания на други органи и тъкани.

Таблица 2. Изчислена абсорбирана доза Lymphoseek при пациенти с меланом^а

Изчислена абсорбирана радиационна доза за меланом mGy/MBq	
Таргетен орган	Възрастни пациенти с меланом
мозък	0,0050
гърда (място на инжектиране)	0,0427
стена на жлъчния мехур	0,0038
стена на долните отдели на дебелото черво	0,0031
тънко черво	0,0032
стомах	0,0030
стена на горните отдели на дебелото черво	0,0031
бъбрек	0,0150
черен дроб	0,0050
бели дробове	0,0032
мускули	0,0024
яйчници	0,0162
червен костен мозък	0,0027
кости	0,0047
далак	0,0032
тестиси	0,0056
тимус	0,0031
тиреоидна жлеза	0,0025
пикочен мехур	0,0076
цяло тяло (кръв) ^б	0,0030
Ефективна доза (Е) (мъже, mSv/MBq)	0,01094
Ефективна доза (Е)	0,01357

(жени, mSv/MBq)	
-----------------	--

^a Изчислени по данни от 18 пациенти с меланом, на които са направени четири интрадермални инжекции с дози от 20, 100 и 200 микрограма Lymphoseek.

^b Кръвта представлява общата експозиция на организма, отделена от независими измервания на други органи и тъкани.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ

Радиационна безопасност – работа с продукта

Използвайте непромокаеми ръкавици, ефективна защита от радиация и подходящи мерки за безопасност, когато работите с Lymphoseek, за да избегнете ненужно облъчване на пациента, специализираните работници, клиничния персонал и други хора.

Радиофармацевтиците трябва да се използват от или под контрола на медицински специалисти, които са получили квалификация след специално обучение и с опит по отношение на безопасната употреба и работата с радиоактивни изотопи, и чиито опит и обучение са одобрени от съответната държавна агенция, упълномощена да разрешава употребата на радиоактивни изотопи.

Указания за изотопно маркиране на тилманосепт флакон 50 микрограма с технеций Tc 99m

Общи положения

Компонентите на флакона в кита са стерилни, апиrogenни и са предназначени единствено за използване при приготвяне на Lymphoseek. Не прилагайте неподготвените компоненти на флакона от кита директно на пациента.

Спазвайте асептичните процедури по време на приготвянето и прилагането.

Спазвайте подходящите радиационни предпазни мерки по време на приготвянето и прилагането.

Използвайте радиационен екран за изотопно маркирания Lymphoseek, за да предотвратите облъчване.

Използвайте само елуат от генератор на технеций Tc 99m, който е бил предварително елуиран в рамките на 8 часа. За максимална радиохимична чистота разтворете с пресен елуат.

Реакциите на маркиране на технеций Tc 99m зависят от поддържането на каласния йон в редуцирана форма. За реконституирането на този кит не бива да се използва инжекционен разтвор на натриев пертехнетат (Tc 99m), съдържащ оксиданти. Флаконите са запечатани в азотна среда; въздухът или кислородът вредят на съдържанието на флакона и поради това флаконите не бива да се пробиват.

Lymphoseek изотопно маркиран инжекционен разтвор трябва да се използва до 6 часа след реконституирането. Към момента на прилагане дозата трябва да съдържа не по-малко от нивото на радиоактивност на Tc 99m, предназначено за хирургична операция на същия ден (18,5 MBq) или за операция на следващия ден (74 MBq).

Определяне на инжекционния обем

Lymphoseek може да се прилага на пациента като единична инжекция или като множество отделни инжекции. Преди приготвянето определете планираната техника на инжектиране и броя на инжекциите, които ще се използват за даден пациент. За всяка инжекция пригответе отделна спринцовка. Въз основа на планирания брой спринцовки за инжектиране и планирания общ инжекционен обем за пациента определете (по Таблица 3 по-долу) обема на реконституирания разтвор във флакона с изотопно маркиран Lymphoseek.

Всеки флакон Lymphoseek, щом бъде разтворен и изотопно маркиран, съдържа 50 микрограма от продукта с излишък, когато е приготвен съгласно инструкциите и приложен съгласно отбелязаното в Таблица 3. Излишъкът е 12,5 микрограма, което позволява изследване за радиохимична чистота и гарантира прилагане на 50 микрограма тилманосепт. Общото съдържание на флакона не трябва да се прилага на един пациент. Изотопно маркираният продукт трябва да се използва до 6 часа след неговото приготвяне. Изхвърлете неизползвания продукт.

Таблица 3. Инжекции Lymphoseek според инжекционния обем

Желан брой инекции	Общ инжекционен обем	Обем на реконституирания разтвор във флакона Lymphoseek
1 x 0,1 ml инжекция	0,1 ml	0,125 ml
5 x 0,1 ml инжекции или 2 x 0,25 ml инжекции или 1 x 0,5 ml инжекция	0,5 ml	0,625 ml
5 x 0,2 ml инжекции или 4 x 0,25 ml инжекции или 2 x 0,5 ml инжекции	1,0 ml	1,25 ml

Начин на приготвяне

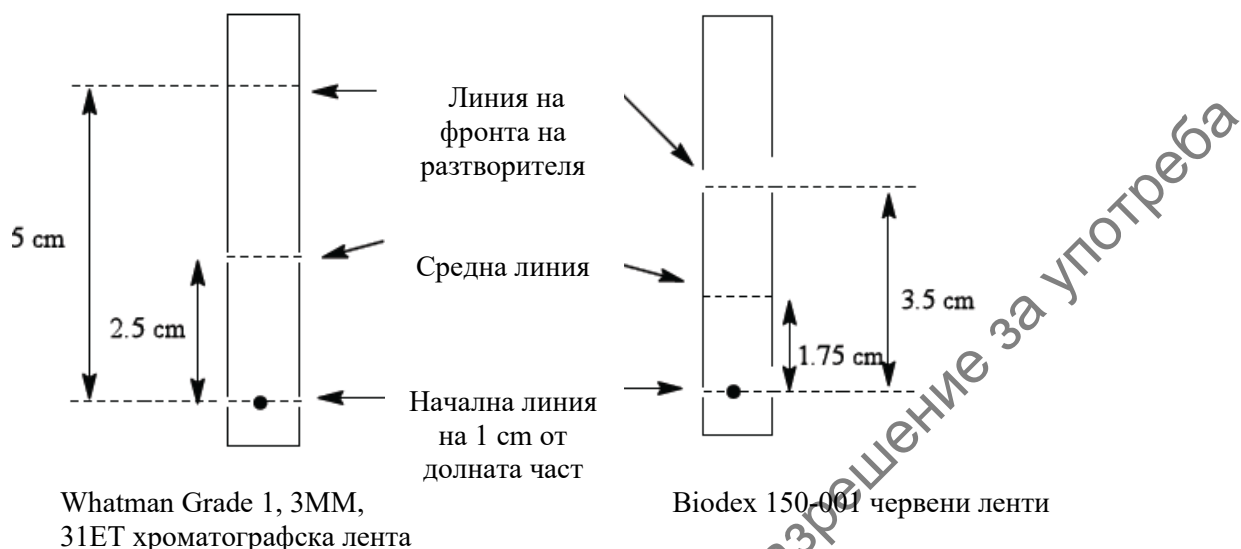
Приготвянето на изотопно маркирания инжекционен разтвор Lymphoseek от кита се извършва по следната асептична процедура:

- а. Преди изотопното маркиране проверете флакона с тилманосепт прах за повреди. Не използвайте, ако целостта на флакона Ви изглежда нарушена.
- б. За изотопното маркиране използвайте разтвор на натриев пертехнетат (Tc 99m) от генератор на технеций Tc 99m до 8 часа след неговото елуиране.
- в. Преди или по време на изотопното маркиране не допускайте въздух във флакона с тилманосепт прах.
- г. Със стерилна спринцовка изтеглете асептично около 23,1 MBq или 92,5 MBq от разтвор на натриев пертехнетат (Tc99m) съответно в обем 0,125 ml (за 0,125 ml обем на реконституирания разтвор във флакона) или в обем около 0,5 ml (за 0,625 ml или 1,25 ml обем на реконституирания разтвор във флакона). Проверете радиоактивността на технеций Tc 99m в спринцовката в дозов калибратор.
- д. Преди изотопното маркиране впишете количеството радиоактивност, обема на реконституирания разтвор във флакона, датата и часа, срока на годност и партидният номер в предоставеното място върху етикета на флакона с радиоактивния продукт и го залепете на флакона с тилманосепт прах. Поставете флакона в защитен екран и дезинфекцирайте септума с тампон, напоен със спирт.
- е. По асептичен начин добавете разтвора на натриев пертехнетат (Tc 99m) (от стъпка г по-горе) към флакона с тилманосепт прах. Без да изваждате иглата, отстранете равен обем газ от празната част на флакона. Не допускайте въздух във флакона.
- ж. Отстранете иглата, завъртете леко флакона, за да смесите съдържанието, и след това го оставете на стайна температура за поне 15 минути.
- з. По асептичен начин добавете стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), ако е необходимо, към изотопно маркирания продукт във флакона с тилманосепт прах, за да доведете обема до обем на реконституирания разтвор във флакона 0,125 ml, 0,625 ml или 1,25 ml, преди да напълните спринцовката(те) с дозата на пациента. За да нормализирате налягането, изтеглете равен обем газ от празната част на флакона.
- и. Проверете общата радиоактивност на изотопно маркирания флакон посредством калибратор. Впишете активността на технеций Tc 99m, общия обем, дата и час на проверката, срока на годност и партидният номер върху етикета на защитния екран, доставен заедно с кита. Залепете етикета върху защитния екран.
- й. Определете радиохимичната чистота на изотопно маркирания продукт както е посочено по-долу.
- к. Изтеглете желанния обем от изотопно маркирания продукт в желанния брой спринцовки. Проверете спринцовката(те) в калибратор. Впишете количеството радиоактивност, датата и часа на проверката, количеството и срока на годност (той не трябва да надвишава 6 часа от момента на приготвянето) върху етикет за спринцовка и го залепете върху спринцовката(те).
- л. Съхранявайте изотопно маркирания продукт в защитния екран. Да не се съхранява над 25 °C. Използвайте в рамките на срока на годност, отбелязан на етикета.

Определяне на радиохимичната чистота на изотопно маркирания Lymphoseek

Определете радиохимичната чистота на изотопно маркирания Lymphoseek чрез бърза тънкослойна хроматография (TLC), като използвате Whatman Grade 1, 3MM, 31ET Chr или Biodex 150-001 червени ленти (целуозна хроматографска хартия) посредством следния метод:

- а. Върху хроматографската лента с молив отбележете началната линия, средната линия и линията на фронта на разтворителя, както е показано по-долу:



- б. Поставете малка капка (3 – 10 микролитра) от изотопно маркирания продукт в центъра на началната линия на хроматографската лента.
- в. Поставете лентата в хроматографската камера, съдържаща 1 ml ацетон като проявител. Оставете разтворителя да мигрира към линията на фронта на разтворителя (5 cm от долната част на Whatman лентите и на 3,5 cm при Biodex лентите). Отстранете лентите от камерата, оставете ги да изсъхнат и ги срежете наполовина. Отчетете всяка половина на лентата с подходящ апарат за отчитане на радиоактивност (дозов калибратор или многоканален анализатор).
- г. Изчислете процента на радиохимична чистота (% РХЧ) както следва:

$$\% \text{ РХЧ} = \frac{\text{активност в долната половина}}{\text{активност в долната половина} + \text{активност в горната половина}} \times 100$$

- д. Не използвайте изотопно маркирания Lymphoseek, ако радиохимичната чистота е по-малка от 90 %.

Изобразяване/картографиране на сентинелен лимфен възел

Приложения при рак на гърдата, меланом и сквамозноклетъчен карцином на устната кухина при възрастни:

- В клинични проучвания Lymphoseek се прилага на пациентите до 30 часа преди хирургичната операция. Ръчен гама детектор (представен от ръчна гама сонда) се използва интраоперативно за идентифициране на сентинелни лимфни възли, чрез локализиране на технеций Tc 99m. В клиничните проучвания с използване на Lymphoseek изследователите в проучването използват правило за праг за положително локализиране на технеций Tc 99m, който се изчислява посредством фоновата радиоактивност плюс три стандартни отклонения от средното ниво на фоновата активност (т.е. *три-сигма правило*, което представлява >99,7 % възможна разлика от фона) [вж. Таблица 4]. Фоновата активност обикновено се определя от тъкан, поне на 20 cm дистално от мястото на инжектиране.

Таблица 4. Пример за праг по три-сигма правилото

Фонова активност^a	Стойност на три-сигма праг
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^aСредно от три 2-секундни отчитания или едно 10-секундно отчитане

- Всички лимфни картографиращи вещества използват елементи от лимфната система за разпределение. Изобразяването и откриването на сентинелните лимфни възли с Lymphoseek зависи от неговото специфично молекулно насочване и свързване с ретикулоендотелиалните клетки в лимфните възли. Деформацията в основната архитектура и функция на лимфната система, причинена от предшестваща екстензивна хирургична операция, облъчване или метастатично заболяване, може да доведе до намалена локализация на Lymphoseek в лимфните възли. Въз основа на клиничните проучвания процентът на локализация (процент от всички пациенти с поне един горещ възел) и степента на локализация (среден брой горещи възли на пациент) на Lymphoseek не зависят от техниката на инжектиране на радиофармацевтика. Употребата на Lymphoseek е предназначена да допълни палпацията, визуалния оглед и други процедури, важни за локализирането на лимфни възли. Интраоперативното лимфно картографиране посредством гама детекция може да започне най-рано 15 минути след инжектирането и до 30 часа (при операция на следващия ден) след приложението на Lymphoseek.
- След инжектирането на Lymphoseek може да се проведе външно картографиране с гама детекция. Препоръчителното време за предоперативното образно изследване е 15 минути след инжектирането и може да започне най-рано след 10 минути. Ефективните процедури за предоперативно образно изследване включват сцинтиграфия с плоска гама камера, SPECT и SPECT/CT. Въпреки че представляват допълнение към интраоперативното гама изследване, получените изображения не бива да се приемат за заместител на професионалното и щателно интраоперативно изследване с гама сонда.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (НУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Вторична картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lymphoseek 50 микрограма кит за радиофармацевтичен препарат
тилманосепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 50 микрограма тилманосепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Трехалоза дихидрат

Глицин (E640)

Натриев аскорбат (E301)

Станохлорид дихидрат

Натриев хидроксид (E524)

Хлороводородна киселина, разредена (E507)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Кит за радиофармацевтичен препарат
5 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Инструкциите за разреждане и изотопно маркиране на продукта са включени в тази опаковка.

За инжектиране след изотопно маркиране.

Интрадермално, подкожно, интратуморно или перитуморно приложение, след изотопно маркиране с натриев пертехнетат (^{99m}Tc)

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Изотопно маркираният разтвор може да се използва в рамките на 6 часа, ако се съхранява под 25°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/955/001 5 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Lymphoseek 50 микрограма кит за радиофармацевтичен препарат
тилманосепт

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За инжектиране след изотопно маркиране с натриев пертехнетат (^{99m}Tc).

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Съдържа излишък.

Navidea.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет за защитния екран, който да се постави след изотопното маркиране

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Lymphoseek 50 микрограма инжекционен разтвор
технеций (^{99m}Tc) тилманосепт

Интрадермално, подкожно, интратуморно или перитуморно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За инжектиране

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Използвайте до 6 часа след изотопното маркиране.

Годен до: _____ Час/Дата

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Обща активност: _____ MBq

Общ обем: ----- ml

Време на калибриране: _____ Час/Дата

6. ДРУГО

Да не се съхранява над 25 °C.

Съдържа издънък.



Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Lymphoseek 50 микрограма кит за радиофармацевтичен препарат тилманосепт (tilmanocept)

Прочетете внимателно цялата листовка преди прилагането на това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина, който ще ръководи процедурата.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lymphoseek и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Lymphoseek
3. Как да използвате Lymphoseek
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lymphoseek
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Lymphoseek и за какво се използва

Това лекарство е предназначено само за диагностични цели при възрастни. Това означава, че то се използва при рак на гърдата, меланом или злокачествени тумори на устната кухина, за да спомогне за установяване на Вашето заболяване. То не представлява лечение на Вашето заболяване.

Преди употреба прахът във флакона, който съдържа тилманосепт, се смесва с радиоактивно лекарство, наречено натриев пертехнетат (съдържащ ^{99m}Tc) за приготвяне на вещество, наречено технеций (^{99m}Tc) тилманосепт.

Тъй като технеций (^{99m}Tc) тилманосепт съдържа малко количество радиоактивност, той може да прави части от тялото видими за лекарите по време на изследване, за да им помогне да установят дали ракът се е разпространил в лимфните възли, които се намират в близост до тумора. Лимфните възли, които се намират най-близко до тумора, се наричат „сентинелни“ лимфни възли. Тези лимфни възли са мястото, където е най-вероятно туморните клетки да са се разпространили. Когато Lymphoseek открие сентинелните лимфни възли, те може да се отстранят и да се провери дали са налице туморни клетки. Lymphoseek открива лимфните възли и може да се засече посредством специална камера или детектор.

Употребата на Lymphoseek налага облъчване с малки количества радиоактивност. Вашият лекар и лекарят специалист по нуклеарна медицина са преценили, че клиничните ползи, които ще получите от тази процедура с радиофармацевтик, превишават риска от радиацията.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Lymphoseek

Не използвайте Lymphoseek

Ако сте алергични към тилманосепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6), или към някоя от съставките на изотопно маркирания лекарствен продукт.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина, преди да Ви бъде приложен Lymphoseek:

- ако сте имали някакви признаци на алергична реакция (изброени в точка 4) след предишно приложение на Lymphoseek
- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб (бъбречно или чернодробно заболяване)

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е било проучвано при тази възрастова група.

Други лекарства и Lymphoseek

Трябва да кажете на Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва и лекарства, получени без рецепта, и лекарства на билкова основа.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина преди прилагането на това лекарство.

Трябва да уведомите лекаря специалист по нуклеарна медицина преди прилагането на Lymphoseek, ако съществува вероятност да сте бременна, ако сте пропуснали месечния си цикъл или ако кърмите. В случай на съмнение е важно да се консултирате с Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина, който ще ръководи процедурата.

Ако сте бременна, лекарят специалист по нуклеарна медицина ще приложи този продукт по време на бременността, само ако очакваната полза превишава рисковете.

Ако кърмите, кърмата трябва да се изхвърля 24 часа след прилагането на Lymphoseek. Моля, попитайте Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина кога може да възобновите кърменето.

Шофиране и работа с машини

Счита се за малко вероятно Lymphoseek да повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини. Вашият лекар и лекарят специалист по нуклеарна медицина ще Ви уведомят кога ще е безопасно да шофирате след операцията.

Lymphoseek съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза. Това означава, че то практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Lymphoseek

Това лекарство е предназначено само за болнична употреба.

Съществуват строги закони относно употребата, работата и изхвърлянето на радиофармацевтиците. Lymphoseek ще се използва само в специално контролирани зони. С този продукт ще работят и ще го прилагат върху Вас само хора, които са обучени да го използват безопасно. Тези хора ще обърнат специално внимание на безопасната употреба на този продукт и ще Ви уведомяват за своите действия.

Лекарят специалист по нуклеарна медицина, който ръководи процедурата, ще реши какво количество Lymphoseek да се използва във Вашия случай. Това ще бъде най-малкото необходимо количество за получаване на желаната информация.

Количеството, което обикновено се препоръчва за приложение при възрастни, е в диапазона от 18,5 до 74 MBq (мегабекерел, единицата, която се използва за измерване на радиоактивност).

Дозата може да се раздели на по-малки части. Това означава, че лекарят може да направи повече от една инжекция в областта около тумора.

Преди приложение на Lymphoseek

трябва да следвате указанията на Вашия лекар или лекаря специалист по нуклеарна медицина.

Прилагане на Lymphoseek и провеждане на процедурата

Lymphoseek се инжектира под кожата, под зърното на гърдата или във или около тумора. Мястото зависи от вида на тумора.

Lymphoseek се прилага или един ден преди, или в деня на Вашата процедура.

Времетраене на процедурата

Вашият лекар специалист по нуклеарна медицина ще Ви информира относно обичайното времетраене на процедурата.

Лекарят специалист по нуклеарна медицина използва специална камера за откриването на Lymphoseek. Хирургът използва получените изображения, за да види къде са разположени сентинелните лимфни възли. Хирургът ще използва също и апарат, който открива ^{99m}Tc частта от лекарството. ^{99m}Tc показва на хирурга къде са разположени сентинелните лимфни възли.

Когато сентинелният лимфен възел бъде открит, хирургът го отстранява. Ако са налице повече от един сентинелни лимфни възли, те също ще бъдат премахнати. След това сентинелните лимфни възли се проверяват, за да се види дали туморните клетки са се разпространили в тях.

Какво да направите след прилагането на Lymphoseek

Лекарят специалист по нуклеарна медицина ще Ви уведоми, ако е необходимо да се предприемат някакви специални предпазни мерки след прилагането на това лекарство. Свържете се Вашия лекар, ако имате въпроси.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Lymphoseek

Предозирането е малко вероятно, защото ще получите специално измерено количество Lymphoseek, което е прецизно контролирано от лекаря, ръководещ процедурата. Независимо от това, в случай на предозиране ще получите подходящо лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар специалист по нуклеарна медицина, който ръководи процедурата.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции може да възникнат при това лекарство:

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- дразнене или болка на мястото на инжектиране (включително гърдата и кожата)
- болка от раната, отваряне на раната или натрупване на течност в мястото на хирургичната операция
- гадене или световъртеж
- замъглено зрение
- затруднен говор
- главоболие
- ускорен пулс
- честа или неотложна нужда за уриниране
- усещане за топлина, усещане за боцкане или изтръпване, или болка в някой от крайниците, рамото, врата или челюстта

- зачервяване на лицето
- високи нива на калций в кръвта.

Този радиофармацевтик ще достави малко количество радиация, свързана с минимален риск от рак или наследствени аномалии.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Lymphoseek

Няма да се наложи да съхранявате това лекарство. То се съхранява под контрола на специалиста в подходящи помещения. Съхранението на радиофармацевтиците се осъществява в съответствие с националните разпоредби относно радиоактивните материали.

Следната информация е предназначена само за специалиста.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Изотопно маркираният разтвор остава стабилен 6 часа при максимум 25°C.

Изотопно маркираният продукт е бистър, безцветен разтвор без видими частици. Не използвайте, ако забележите видими частици и/или промяна в цвета.

Изхвърлянето на радиофармацевтици трябва да се извършва в съответствие с националните разпоредби относно радиоактивните материали. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Lymphoseek

- Активно вещество: тилманосепт. Всеки флакон съдържа 50 микрограма тилманосепт.
- Други съставки: трехалоза дихидрат, глицин (E640), натриев аскорбат (E301), станохлорид дихидрат, натриев хидроксид (E524) и разредена хлороводородна киселина (E507).

Как изглежда Lymphoseek и какво съдържа опаковката

Преди употреба прахът във флакона се смесва с друго лекарство, наречено натриев пертехнетат, за приготвяне на вещество, наречено технеций (^{99m}Tc) тилманосепт.

Видове опаковки

Съгласените флакони се доставят в картонена опаковка, съдържаща 5 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

Navidea Biopharmaceuticals Europe Ltd.
Kilminion South
Ballinroad

Dungarvan
Co. Waterford, X35 WP70
Ирландия

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Пълната версия на КХП на Lymphoseek е предоставена като откъсващ се раздел в края на отпечатаната листовка в опаковката на продукта, с цел предоставянето на медицинските специалисти на друга, допълнителна научна и практическа информация относно прилагането и употребата на този радиофармацевтик.

Моля, вижте КХП (КХП трябва да се намира в кутията).