

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lymphoseek 50 mikrogramm készlet radioaktív gyógyszerkészítményhez.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mikrogramm tilmanoceptet tartalmaz injekciós üvegenként.

A radionuklid nem része a készletnek.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Készlet radioaktív gyógyszerkészítményhez.

Az injekciós üveg steril, pirogénmentes, fehér vagy csaknem fehér, liofilizált port tartalmaz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Ez a gyógyszer kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható.

Az izotóppal jelölt Lymphoseek emlőrákban, melanómában vagy a szájüreg körülírt laphámsejtes rákjában szenvedő felnőtt betegeknél a primer tumort drenáló őrszem (sentinel) nyirokcsomók képalkotására és intraoperatív detektálására javallott.

A külső képalkotás és az intraoperatív értékelés egy gammasugár-detektáló készülékkel végezhető el.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A gyógyszer kizárólag kórházban alkalmazható.

A gyógyszert kizárólag képzett, a sentinel nyirokcsomó térképezési eljárásainak elvégzésében és értékelésében technikai szakértelemmel rendelkező egészségügyi szakember adhatja be.

Adagolás

A javasolt adag 50 mikrogramm tilmanocept, a műtét napján 18,5 MBq aktivitású, illetve a műtétet megelőző napon 74 MBq aktivitású technécium (99mTc)-vel jelölve. Az 50 mikrogrammos adag nem módosítható a testtömegeltérések alapján. A teljes injekciómennyiség nem haladhatja meg az 50 mikrogramm tilmanoceptet, illetve adagonként a 74 MBq teljes maximális radioaktivitást.

A képalkotáshoz javasolt minimális idő az injekció beadása után 15 perc. Az intraoperatív nyirokcsomó-térképezés az injekció beadása után már 15 perccel megkezdődhet.

Az injekció napján műtetre előjegyzett betegek 18,5 MBq technécium (99mTc)-izotóppal jelzett készítményt kapnak. Az injekciót a tervezett műtéti időpontot és intraoperatív detektálást megelőző 15 órán belül kell beadni.

Az injekció másnapján műtetre előjegyzett betegek 74 MBq technécium (99mTc)-izotóppal jelzett készítményt kapnak. Az injekciót a tervezett műtéti időpontot és intraoperatív detektálást megelőző 30 órán belül kell beadni.

Különleges betegcsoportok

Máj- vagy vesekárosodás

Az ilyen betegeknél körültekintően kell meghatározni a beadandó aktivitást, mivel fokozott sugárterhelés fordulhat elő. A beteg sugárterhelése nem haladja meg a 2,28 mSv-et, még akkor sem, ha a 74 MBq dózis egyáltalán nem eliminálódik.

A gyógyszerrel nem végeztek kiterjedt dózistartomány-meghatározó és dózismódosító vizsgálatokat a normál, valamint a különleges betegcsoportok esetében. A technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept farmakokinetikáját vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem írták le (lásd 5.2 pont).

Idősek

A klinikai vizsgálatokban 65 éves vagy idősebb (32%) betegeket tanulmányoztak; biztonságossági problémákat nem azonosítottak. Az életkor alapján nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekek és serdülők

A Lymphoseek biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A betegnek való beadás előtt a gyógyszert radioaktív izotóppal kell jelölni. Az izotóppal jelölt készítmény egy átlátszó, színtelen oldat, látható részecskék nélkül.

Az izotópos jelölést követően az injekció beadható intradermálisan, szubkután, intratumorálisan vagy peritumorálisan.

Melanoma esetén intradermálisan, egyetlen vagy több, osztott injekcióban alkalmazandó.

Emlőrák esetén intradermálisan, szubareolárisan (egyetlen vagy több, osztott injekcióban) vagy peritumorálisan (több, osztott injekcióban) alkalmazandó.

Szájüregi laphámrák esetén peritumorálisan (több, osztott injekcióban) alkalmazandó.

Minden 50 mikrogrammos injekciós üveg túltöltést tartalmaz annak érdekében, hogy biztosan beadható legyen az 50 mikrogramm tilmanocept. Ugyanakkor szükséges, hogy az injekciós üveget az utasításoknak megfelelően készítsék elő, és egy beteg adagjához pontosan 50 mikrogrammnyi részt használjanak fel.

Az egyes injekciók térfogata nem haladhatja meg a 0,5 ml-t, és nem lehet kevesebb 0,1 ml-nél. A teljes injekciós térfogat nem haladhatja meg az 1,0 ml-t, és nem lehet kevesebb 0,1 ml-nél. A készítmény 1,0 ml-nél nagyobb térfogatra történő hígítása befolyásolhatja a Lymphoseek *in vivo* eloszlását.

A radioaktív gyógyszer előkészítésére és radiokémiai tisztaságára vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban.

A beteg előkészítését lásd a 4.4 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, illetve az izotóppal jelölt termék bármely komponensével szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi vagy anafilaxiás reakciók lehetősége

Mindig tekintetbe kell venni a túlérzékenység lehetőségét, beleértve a súlyos, életveszélyes, halálos anafilaxiás/anafilaktoid reakciókat is.

Túlérzékenységi vagy anafilaxiás reakciók előfordulása esetén a gyógyszer beadását azonnal fel kell függeszteni, és szükség esetén intravénás kezelést kell kezdeni. Az azonnali sürgősségi beavatkozás biztosítására a szükséges gyógyszereknek és felszerelésnek (például endotrachealis tubus és ballon) azonnal rendelkezésre kell állniuk.

Az előny/kockázat arány egyéni igazolása

A várható előnynek minden beteg esetében indokolnia kell a sugárterhelést. A beadott aktivitásnak minden esetben a szükséges diagnosztikus információ megszerzéséhez kellő, ésszerűen elérhető lehető legalacsonyabbnak kell lennie.

Vese- és májkárosodás

Az előny/kockázat arányt ezeknél a betegeknél körültekintően kell meghatározni, mivel fokozott sugárterhelés fordulhat elő. A beteg becsült sugárterhelése nem haladja meg a 2,28 mSv-t, még akkor sem, ha a 74 MBq dózis egyáltalán nem eliminálódik (lásd 4.2 pont).

A beteg előkészítése

A vizsgálat megkezdése előtt a beteget megfelelően hidratálni kell. A vizsgálatot követő néhány órában a gyakori vizelés csökkenti a beteg sugárterhelését.

Különleges figyelmeztetések

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A környezeti veszélyre vonatkozó óvintézkedéseket lásd a 6.6 pontban.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A Lymphoseek-hez képest időben vagy anatómiailag közel eső, nagyon nagy térfogatú jelzőanyag vagy egyéb injekciós szer hozzáadása befolyásolhatja a Lymphoseek *in vivo* diszpozícióját. A Lymphoseek alkalmazását követő 30 percen belül további jelzőanyagok beadása kerülendő.

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Radioaktív gyógyszer fogamzóképes korú nőnél tervezett alkalmazása esetén fontos a terhesség kizárása. Minden nőt, akinél egy menstruáció kimaradt, terhesnek kell tekinteni mindaddig, amíg ennek ellenkezője be nem bizonyosodik. Ha a lehetséges terhességgel kapcsolatban bizonytalanság áll fenn (ha a nőnek kimaradt egy menstruációja vagy a ciklusa nagyon rendszertelen stb.), ionizáló sugárzást nem használó, alternatív technikát kell javasolni a betegnek (ha létezik ilyen).

Terhesség

A Lymphoseek terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Nem végeztek reprodukciós toxicitási állatkísérleteket, és nem ismert, hogy a Lymphoseek károsíthatja-e a magzatot, ha terhes nőnél alkalmazzák.

A terhes nőknél radionuklidokkal végzett eljárás során a magzatot is éri sugárterhelés. Ezért terhesség alatt csak a feltétlenül szükséges vizsgálatok végezhetőek el, amennyiben a várható előny jóval meghaladja a magzatot és az anyát érintő kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

Radioaktív gyógyszerek szoptató anyának történő beadása előtt fontolóra kell venni a radionuklid alkalmazásának a szoptatás befejezéséig történő esetleges elhalasztását, illetve azt, hogy mely radioaktív gyógyszer a legjobb választás, tekintettel arra, hogy az aktivitás kiválasztódik az anyatejbe. Ha az alkalmazást szükségesnek ítélik, az injekció beadását követően a szoptatást 24 órára fel kell függeszteni, és a lefejt tejet ki kell önteni.

Termékenység

Termékenységre vonatkozó állatkísérleteket nem végeztek a Lymphoseek-kel.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lymphoseek nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

Az 553 beteggel végzett klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatások az alábbiak voltak:

- Irritáció az injekció beadásának helyén (0,7%; 553 betegből 4)
- Fájdalom az injekció beadásának helyén (0,2%; 553 betegből 1)

Az egyéb mellékhatások nem voltak gyakoriak, súlyosságuk enyhe, időtartamuk pedig rövid volt.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

Klinikai vizsgálatokban értékelték az alább felsorolt mellékhatások gyakoriságát 553 fő, 18 éves vagy idősebb vizsgálati alanyánál, akik Lymphoseek-et kaptak. Ezek a reakciók átmenetileg társultak a Lymphoseek alkalmazásához, és lehettek a betegnek beadott egyéb gyógyszerek vagy műtéti eljárások következményei.

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások gyakorisági kategóriák szerint vannak alább felsorolva. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem határozható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

Szervrendszer	Nemkívánatos hatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori: Hypercalcaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori: Aphasia, szédülés, fejfájás, paraesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori: Homályos látás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori: Sinus tachycardia
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori: Kipirulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori: Hányinger

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori: Bőrirritáció
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori: Végtagfájdalom, musculoskeletalis fájdalom, nyaki fájdalom, állkapocsfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori: Sürgető vizelet inger, gyakori vizelet
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori: Emlőfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori: Irritáció és fájdalom az injekció beadásának helyén, forróságérzés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori: Fájdalom a bemetszés helyén, seroma, sebszétválás

Az ionizáló sugárzásnak való expozíciót rákos megbetegedések előidézésével és örökletes károsodások kialakulásának lehetőségével hozzák összefüggésbe. Mivel a 74 MBq javasolt maximális aktivitás beadása esetén felnőttek (70 kg) számára az effektív dózis 1,32 mSv, a mellékhatások előfordulása várhatóan kis valószínűségű.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A teljes injekciómennyiség nem haladhatja meg az 50 mikrogramm tilmanoceptet, és dózisonként a 74 MBq teljes maximális radioaktivitást. A teljes injekciómennyiség mellett krónikus vagy akut túlادagolás nem valószínű.

Nem figyeltek meg klinikai következményeket embereknél a Lymphoseek javasolt dózisának 3,7-szeres dózisszintje, állatoknál pedig a várható humán tilmanocept-expozíció 390-szerese esetén.

A tilmanocept alkalmazása kapcsán bekövetkező sugárdózis-túlادagolás esetén a beteg szervezete által abszorbeált dózist lehetőleg csökkenteni kell a radionuklid szervezetből való kiürülésének – gyakori vizeletürítéssel, illetve forszírozott diurézissel és gyakori húgyhólyagürítéssel történő – serkentésével.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: diagnosztikus radioaktív gyógyszerek, tumordetektálás, ATC kód: V09IA09.

Hatásmechanizmus

A Lymphoseek egy receptorspecifikus radiofarmakon, amelyet úgy alakítottak ki, hogy gyorsan végighaladjon a nyirokereken; a primer, kulcsfontosságú prediktív, drenáló nyirokcsomókat (sentinel nyirokcsomók) biológiailag célozza, azokban felhalmozódik és retineálódik. A hatóanyag, a tilmanocept specifikusan kötődik a mannózkötő receptorfehérjékhez (CD206), amelyek a makrofágok és a dendritikus sejtek felszínén találhatóak. A makrofágok nagy koncentrációban vannak jelen a nyirokcsomókban.

A tilmanocept egy makromolekula, amely több dietilén-triamin-pentaecetsav- (DTPA) és mannóz-egységből áll, amelyeket szintetikus úton egy 10 kDa-os dextránvázhoz kapcsolnak. A mannóz

szubsztrátként szolgál a receptor számára, a DTPA pedig kelátképző szerként játszik szerepet a technécium (^{99m}Tc)-vel történő jelölésben. A tilmanocept átlagos átmérője 7 nm. Ez a kis molekulaméret fokozott bejutást tesz lehetővé a nyirokutakba, ami az injekció beadási helyén gyors és konzisztens kiürülést eredményez.

A feloldást és jelölést követően a Lymphoseek-et szorosan a tumor közelébe kell beadni. A gyógyszert a preoperatív, gammasugárzást detektáló képalkotó eljárásokban, stationer gammakamerával (szcintigráfia), SPECT-tel (*single photon emission computed tomography*) vagy SPECT/CT-vel (komputertomográfia) és/vagy intraoperatív, egy gammaszonda segítségével alkalmazzák a nyirokrendszerben található, tumort drenáló sentinel nyirokcsomók lokalizálása céljából.

In vitro vizsgálatokban a technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept specifikus és szoros kötődést mutatott a humán CD206-receptorokhoz, a primer kötődési helyhez való affinitás $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M volt. Az I. fázisú klinikai vizsgálatokban 30 perc elteltével a dózis körülbelül 0,5-1,8%-a halmozódott fel a drenáló nyirokcsomókban, specifikus kötődés révén. A technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept kötődése független a tumor típusától vagy súlyosságától.

Klinikai hatásosság

A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept 10 percen belül detektálható volt a sentinel nyirokcsomókban. A külső gamma képalkotó elemzés során kimutatták, hogy a kötött technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept akár 30 órán keresztül retineálódik ugyanabban a drenáló nyirokcsomóban. Preoperatív limfoszcintigráfiát végeztek a melanomás betegek 100%-ánál, a fej-nyaki laphámrákos betegek 100%-ánál és az emlőrákos betegek 82%-ánál. A (radioaktivitás detektálása által meghatározott) nyirokcsomó-lokalizáció átlagos egyezési aránya a preoperatív limfoszcintigráfia és az intraoperatív nyirokcsomó-vizsgálat között az összes betegre nézve 97,8% volt.

A technécium (^{99m}Tc)-tilmanocepttel és vitális kék festékkel egyaránt feltérképezett emlőrákos betegekkel végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept a betegek 99,91%-ánál mutatott dúsulást, betegenként átlagosan 2,08 sentinel nyirokcsomóban a fix-hatás metaanalízisek alapján. Ezek az arányok szignifikánsan magasabbak voltak ($p < 0,0001$) az európai klinikai gyakorlatban alkalmazott kolloid limfatikus térképező szerekről szóló publikált szakirodalomból származó lokalizációs arányok random-hatás metaanalíziséhez képest. Két III. fázisú vizsgálat fix-hatás metaanalízisében a technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept a vitális kék festékkel festett, eltávolított nyirokcsomók 99,99%-ában mutatott dúsulást (konkordancia). Ezzel szemben a vitális kék festék a technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept által detektált, eltávolított nyirokcsomók 66,96%-ában jelent meg (reverz konkordancia).

A technécium (^{99m}Tc)-tilmanocepttel és vitális kék festékkel feltérképezett melanomás betegekkel végzett, III. fázisú vizsgálatokban a technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept a betegek 99,89%-ánál mutatott dúsulást betegenként átlagosan 2,30 sentinel nyirokcsomóban a fix hatás metaanalízisei alapján. Ezek az arányok szignifikánsan magasabbak voltak ($p < 0,0001$) az európai klinikai gyakorlatban alkalmazott kolloid limfatikus térképező szerekről szóló publikált szakirodalomból származó lokalizációs arányoknak a random hatásokat modellező metaanalíziséhez képest. Két III. fázisú vizsgálat fix hatást modellező metaanalízisében a technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept a vitális kék festékkel festett, eltávolított nyirokcsomók 99,99%-ában mutatott dúsulást (konkordancia). Ezzel szemben a vitális kék festék a technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept által detektált, eltávolított nyirokcsomók 63,50%-ában jelent meg (reverz konkordancia).

Egy, a szájüreg vagy a bőr laphámrákjában szenvedő betegekkel végzett, III-as fázisú klinikai vizsgálatban a technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept a nyirokcsomó-vizsgálaton átesett betegek 97,59%-ánál lokalizálta a sentinel nyirokcsomókat. A teljes nyirokcsomó-disszekcióból származó nyirokcsomók összességének patológiai státuszát illetően a technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept 39 beteg közül 38 esetében – helyesen – a metasztatikus tumort valószínűleg tartalmazó sentinel nyirokcsomókban dúsult, a fals negatív arány 2,56% volt. A technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept átfogó pontossága a valós pozitív és valós negatív betegek azonosításában a lokalizált nyirokcsomók patológiáját illetően 98,80% volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Lymphoseek vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a szolid malignus tumorok nyirokvezetésének diagnosztikus célú megjelenítésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Két, emlőrákos betegeggel végzett, I. fázisú klinikai vizsgálatot és egy melanomás betegeggel végzett, I. fázisú vizsgálatot fejeztek be. A vizsgálatok célja magában foglalta a Lymphoseek radiofarmakokinetikai értékelését.

Eloszlás

Az emlőrákos betegeggel végzett egyik I. fázisú vizsgálatban a Lymphoseek mindhárom vizsgált dózis (4, 20 és 100 mikrogramm) esetén gyors kiürülést mutatott az injekció beadási helyéről (eliminációs-ráta-állandók: 0,222-0,278/óra között). A technécium (99mTc)-tilmanocept felvétele a primer sentinel nyirokcsomóba dóziszfüggő módon növekedett ($p = 0,009$): a 4, 20, illetve 100 mikrogramm Lymphoseek injekció hatására $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol, illetve $10,58 \pm 8,43$ pmol primer sentinel nyirokcsomó szintek (L_{SN}) alakultak ki. A beadott dózissal a primer sentinel nyirokcsomót elérő százalékos aránya ($\%ID_{SN}$) $0,05\% \pm 0,10\%$, $0,52\% \pm 0,38\%$, illetve $0,21\% \pm 0,17\%$ volt a 4, 20 és 100 mikrogrammos Lymphoseek-dózis csoportjaiban. A plazma $\%ID$ grammonkénti értéke két dózisszint esetében 4 óránál érte el a csúcst; a 4 és 100 mikrogramm dózisok esetében az átlagos értékek $0,0090\%/g \pm 0,0048\%/g$, illetve $0,0039\%/g \pm 0,0046\%/g$ voltak. A 20 mikrogrammos dózis 2,5 óra múlva érte el a csúcst $0,0023\%/g \pm 0,0005\%/g$ átlagos $\%ID/g$ értékkel.

Az emlőrákos betegeggel végzett másik I. fázisú vizsgálatban, amelyben a betegek 20 mikrogramm Lymphoseek injekciót kaptak, a technécium (99mTc)-tilmanocept átlagos eliminációs-ráta-állandója 0,299/óra, a gyógyszer felezési ideje az injekció beadási helyén pedig 2,6 óra volt. A $\%ID_{SN}$ $1,68\% \pm 1,22\%$ volt az injekció beadása után 3 órával mütött, $1,81\% \pm 2,19\%$ pedig a 16 óra múlva mütött Lymphoseek-csoportban.

A melanomás betegeggel végzett, I. fázisú vizsgálatban a Lymphoseek mindhárom vizsgált dózisban (20, 100 és 200 mikrogramm) 0,227-0,396/óra közötti eliminációs-ráta-állandóval ürült ki az injekció beadási helyéről, amely 1,75-3,05 óra féleletidőt jelent az injekció beadási helyén. A technécium (99mTc)-tilmanocept felvétele a primer sentinel nyirokcsomóba dóziszfüggő módon növekedett: a 20, 100 illetve 200 mikrogramm Lymphoseek injekció hatására $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol, illetve $58,2 \pm 41,2$ pmol L_{SN} értékek alakultak ki. A primer nyirokcsomóba felvett $\%ID_{SN}$ $0,50\%$ volt a 20 mikrogrammos, $0,35\%$ a 100 mikrogrammos, illetve $0,58\%$ a 200 mikrogrammos Lymphoseek-dózis esetében. A plazma $\%ID$ grammonkénti értéke két dózisszint esetében 15 percnél érte el a csúcst; a 20 és 200 mikrogrammos dózisok esetében az átlagos értékek $0,0104\%/g \pm 0,0135\%/g$, illetve $0,0065\%/g \pm 0,0082\%/g$ voltak. A 100 mikrogrammos dózis 1 és 2 óra múlva érte el a csúcst $0,0018\%/g \pm 0,001\%/g$ átlagos $\%ID/g$ értékkel az egyes időpontokban.

Elimináció

A technécium (99mTc)-tilmanocept elsősorban a veséken keresztül ürül ki. A technécium (99mTc)-tilmanocept metabolizmusát kísérleti úton nem tanulmányozták. A tilmanocept a májban alkotómolekuláira metabolizálódhat, nevezetesen dextránra (amely a vesén keresztül választódik ki és/vagy tovább metabolizálódik glükózzá), mannózra (egy endogén cukor) és dietilén-triamin-pentaecetsavra (amely a vesén keresztül választódik ki). Ahogy minden általános metabolit esetében, különösen azoknál, amelyeknél a máj mérhető szerepet játszik az eliminációban, a technécium (99mTc)-tilmanocept valószínűleg bizonyos mértékben az epébe is kiválasztódik.

A máj, a vesék és a húgyhólyag esetében az emlőrákos betegek teljesítet-vizsgálatából a beadás után 1, 2,5 és 12 órával kalkulált $\%ID$ -értékek minden időpontban 2,6% alatt voltak (valamennyi dózisszint kombinálva). A máj, a vesék és a húgyhólyag esetében a melanomás betegek teljesítet-vizsgálatából a beadás után 1 és 12 órával kalkulált $\%ID$ -értékek 1 óra múlva 1,1-3,1% között mozogtak, majd 12 óra múlva minden esetben 1% alá csökkentek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban akut és ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Trehalóz-dihidrát
Glicin (E640)
Nátrium-aszkorbát (E301)
Ón(II)-klorid-dihidrát (E512)
Nátrium-hidroxid (E524)
Hígított sósav (E507)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 és 12. pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg
18 hónap.

A radioaktív izotópos jelölés után

6 óra. Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Megfelelő sugárvédelem alkalmazásával tárolandó.

Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználás előtti, felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer izotópos jelölése utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

A radioaktív gyógyszereket a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti előírásoknak megfelelően kell tárolni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

8 ml-es, I-es típusú injekciós üveg butil gumidugóval és lepattintható kupakkal lezárva. Minden injekciós üveg 50 mikrogramm tilmanoceptet tartalmaz.

Dobozonként 1 db vagy 5 db injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános figyelmeztetés

A radioaktív gyógyszereket kizárólag arra felhatalmazott személyek vehetik át, alkalmazhatják és adhatják be, kizárólag az e célra kijelölt klinikai körülmények között. Ezek átvétele, tárolása, alkalmazása, szállítása és megsemmisítése az illetékes hivatalos szervezetek szabályozása alatt áll, és/vagy azok megfelelő engedélyeihez kötött.

A radioaktív gyógyszereket a sugárbiztonsági és a gyógyszerészeti minőségi követelményeknek megfelelően kell elkészíteni. Megfelelő aszeptikus óvintézkedéseket kell tenni.

Az injekciós üveg tartalma kizárólag a Lymphoseek elkészítésére és izotópos jelölésére szolgál, és nem adható be közvetlenül a betegnek, mielőtt átesne az előkészítő eljáráson. Minden 50 mikrogrammos injekciós üveg túltöltést tartalmaz annak érdekében, hogy biztosan beadható legyen az 50 mikrogramm tilmanocept. Ugyanakkor szükséges, hogy az injekciós üveget az utasításoknak megfelelően készítsék elő, és egy beteg adagjához pontosan 50 mikrogrammnyi részt használjanak fel. A feloldás és alkalmazás után megmaradt anyagot meg kell semmisíteni, lásd a 12. pontban.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és izotópos jelölésére vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban. Az izotóppal jelölt készítmény egy átlátszó, színtelen oldat, látható részecskék nélkül.

Ha az injekciós üveg épsége a gyógyszer előkészítése során bármikor megsérül, a készítményt tilos felhasználni.

A felhasználás során ügyelni kell arra, hogy a gyógyszer szennyeződésének és a kezelők sugárexpozíciójának a kockázata minimális legyen. A megfelelő sugárvédelem kötelező.

A készlet tartalma az előkészítés előtt nem radioaktív. Ugyanakkor a nátrium-pertechnetát (^{99m}Tc) hozzáadását követően a végleges készítmény megfelelő sugárnyékolását fenn kell tartani.

A radioaktív gyógyszerek alkalmazása más személyek számára külső sugárzásból eredő, illetve vizelet, hányadék stb. kifröccsenéséből származó kontamináció kockázatával jár. Ezért a nemzeti szabályozásnak megfelelő sugárvédelmi óvintézkedések betartása kötelező.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/955/002
EU/1/14/955/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. szeptember 16.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. szeptember 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

11. VÁRHATÓ SUGÁRTERHELÉS

A ^{99m}Tc-technéciumot egy (⁹⁹Mo/^{99m}Tc)-generátorban állítják elő, és 140 keV átlagos energiájú gamma-sugárzás kibocsátása mellett, 6,02 óra felezési idővel bomlik le ^{99m}Tc-technéciummá, amely hosszú, $2,13 \times 10^5$ éves felezési idejére való tekintettel kvázi stabilnak tekinthető.

A sugárdózis becsült értékei számos szervre vonatkozóan a MIRD (*medical internal radiation dose*) referenciaemberen és a MIRD S-értékeken alapulnak, és a szervek általi felvétel és a vér-clearance biológiai adataiból számították ki azokat.

Az 1. és 2. táblázat tartalmazza a szervek és szövetek sugárterhelését 1 MBq izotóppal jelölt Lymphoseek-re vonatkozóan egy átlagos betegnél (70 kg).

1. táblázat: A Lymphoseek beadását követően becsült elnyelt dózis emlőrákos betegeknél^a

Becsült elnyelt sugárdózis emlőrák esetén (mGy/MBq)	
Célszerv	Felnőttek
agy	0,0002
emlő (injekció beadási helye)	0,0897
epehólyagfal	0,0019
vastagbél alsó szakaszának fala	0,0007
vékonybél	0,0005
gyomor	0,0010
vastagbél felső szakaszának fala	0,0007
vese	0,0101
máj	0,0018
tüdő	0,0020
izom	0,0005
petefészek	0,0101
vörös csontvelő	0,0007
csont	0,0010
lép	0,0015
here	0,0027
csecsemőmirigy	0,0063
pajzsmirigy	0,0048
húgyhólyag	0,0032
teljes test (vér) ^b	0,0011
Effektív dózis (E) (férfi, mSv/MBq)	0,01600
Effektív dózis (E) (nő, mSv/MBq)	0,01785

^a 18 emlőrákos beteg adataiból kalkulálva, akik négy darab, 4, 20, illetve 100 mikrogrammos dózissal, peritumorális Lymphoseek injekcióban részesültek.

^b A vér reprezentálja az egyéb szervek és szövetek független méréseitől elkülönített teljes test-expozíciót.

2. táblázat: A Lymphoseek beadását követően becsült elnyelt dózis melanomás betegeknél^a

Becsült elnyelt sugárdózis melanoma esetén (mGy/MBq)	
Célszerv	Melanomás felnőttek
agy	0,0050
emlő (injekció beadási helye)	0,0427
epehólyagfal	0,0038
vastagbél alsó szakaszának fala	0,0031
vékonybél	0,0032
gyomor	0,0030
vastagbél felső szakaszának fala	0,0031
vese	0,0150
máj	0,0050
tüdő	0,0032
izom	0,0024
petefészek	0,0162
vörös csontvelő	0,0027
csont	0,0047
lép	0,0032
here	0,0056
csecsemőmirigy	0,0031
pajzsmirigy	0,0025
húgyhólyag	0,0076
teljes test (vér) ^b	0,0030
Effektív dózis (E) (férfi, mSv/MBq)	0,01094
Effektív dózis (E) (nő, mSv/MBq)	0,01357

^a 18 melanomás beteg adataiból kalkulálva, akik négy darab, 20, 100, illetve 200 mikrogramm dózisu, intradermális Lymphoseek injekcióban részesültek.

^b A vér reprezentálja az egyéb szervek és szövetek független méréseitől elkülönített teljes test-expozíciót.

12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

Sugárbiztonság – A készítmény kezelése

A beteg, a szakdolgozók, a klinikai személyzet és az egyéb személyek szükségtelen sugárterhelésének elkerülése érdekében a Lymphoseek kezelése során alkalmazzon vízálló kesztyűt, hatékony sugárvédelmet és megfelelő biztonsági intézkedéseket.

A radioaktív gyógyszerek olyan egészségügyi szakemberek által vagy felügyelete alatt alkalmazhatók, akik speciális képzés és a radionuklidok biztonságos alkalmazásában és kezelésében szerzett tapasztalat révén erre képesítéssel rendelkeznek, és tapasztalatukat, illetve képzésüket a radionuklidok alkalmazásának engedélyezésére felhatalmazott megfelelő kormányzati ügynökség jóváhagyta.

Az üvegenként 50 mikrogramm tilmanocept por technécium (99mTc)-vel történő jelölésére vonatkozó utasítások

Általános megfontolások

A készletben található injekciós üveg tartalma steril, pirogénmentes és kizárólag a Lymphoseek elkészítéséhez való felhasználásra szolgál. Ne adja be a készletben lévő injekciós üveg tartalmát közvetlenül, előkészítés nélkül a betegnek!

Az előkészítés és az alkalmazás során tartsa be az aszeptikus eljárásokat.

Az előkészítés és az alkalmazás során tartsa be a megfelelő sugárbiztonsági óvintézkedéseket. Az izotóppal jelölt Lymphoseek kezelésekor a sugárterhelés megakadályozására alkalmazzon sugárárnyékolást.

Kizárólag olyan eluátumot használjon fel a technécium (^{99m}Tc)-generátorból, amelyet 8 órán belül nyertek ki. A legmagasabb radiokémiai tisztaság érdekében a feloldáshoz használjon frissen kinyert, technécium (^{99m}Tc)-generátorból származó eluátumot.

A technécium (^{99m}Tc) jelölési reakciói függenek az ónion redukált állapotban történő megtartásától. Oxidánsokat tartalmazó nátrium-pertechnetát (^{99m}Tc)-injekció nem használható a készlet feloldásához. Az injekciós üveget nitrogén alatt zárták le. A levegő vagy az oxigén káros hatással van az injekciós üveg tartalmára, ezért az injekciós üveget nem szabad levegőztetni.

A Lymphoseek izotóppal jelölt oldatos injekciót a feloldást követően 6 órán belül fel kell használni. A beadás időpontjában a dózis nem lehet alacsonyabb az aznapi műtétre (18,5 MBq) vagy a következő napi műtétre (74 MBq) meghatározott ^{99m}Tc -radioaktivitási szintnél.

Az injekciós térfogatok meghatározása

A Lymphoseek beadható a betegnek egyetlen injekcióban vagy több injekció formájában. Az előkészítést megelőzően határozza meg a tervezett injekciós technikát és az adott beteg esetében beadandó injekciók számát. Minden egyes injekcióhoz készítsen elő egy külön fecskendőt. Az injekciós fecskendők tervezett száma és a betegenként tervezett teljes injekciós térfogat alapján határozza meg (az alábbi 3. táblázatból) az izotóppal jelölt Lymphoseek injekciós üveg feloldott tartalmának térfogatát.

A feloldás és az izotópos jelölés után minden egyes Lymphoseek injekciós üveg 50 mikrogramm készítményt tartalmaz túltöltéssel, ha az utasításoknak megfelelően készítették elő és a 3. táblázatban szereplő módon alkalmazták. A túltöltés mértéke 12,5 mikrogramm, amelynek célja lehetővé tenni a radiokémiai tisztaságvizsgálat elvégzését, és biztosítani, hogy beadható legyen az 50 mikrogramm tilmanocept. Az üveg teljes tartalmát nem szabad egyetlen betegnek beadni. Az izotóppal jelölt készítményt az előkészítést követően 6 órán belül fel kell használni. A fel nem használt készítményt semmisítse meg!

3. táblázat: Lymphoseek injekciók injekció-térfogatok szerint

Injekciók szükséges száma	Beadandó teljes térfogat	A Lymphoseek injekció teljes oldott térfogata
1 × 0,1 ml injekció	0,1 ml	0,125 ml
5 × 0,1 ml injekció vagy 2 × 0,25 ml injekció vagy 1 × 0,5 ml injekció	0,5 ml	0,625 ml
5 × 0,2 ml injekció vagy 4 × 0,25 ml injekció vagy 2 × 0,5 ml injekció	1,0 ml	1,25 ml

Az elkészítés módja

Az izotóppal jelölt Lymphoseek oldatos injekció elkészítése a készletből az alábbi aszeptikus eljárással történik:

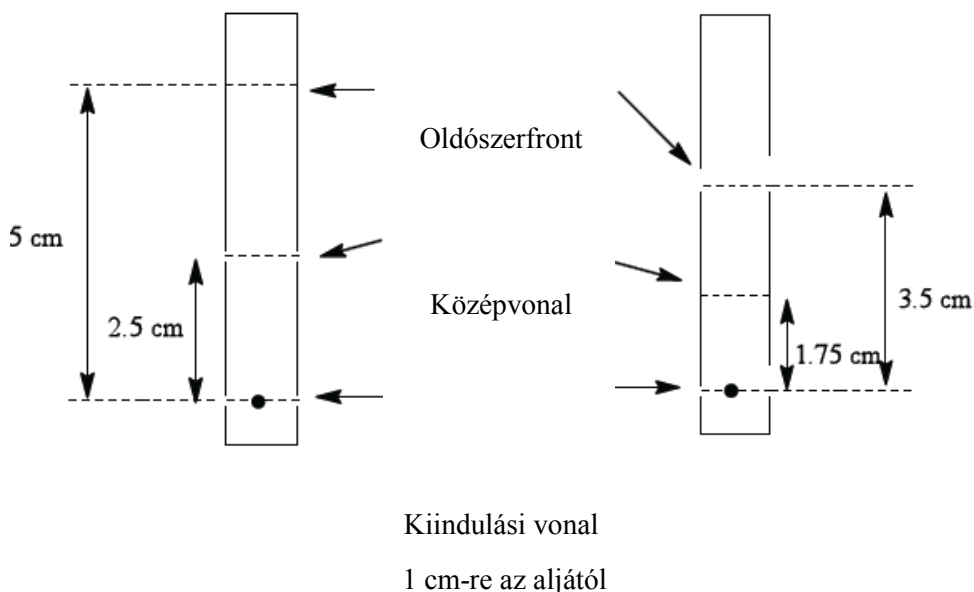
- Az izotópos jelölést megelőzően vizsgálja meg a tilmanocept port tartalmazó injekciós üveget, hogy nem sérült-e. Ne használja fel, ha az injekciós üveg sérültnek tűnik.
- Az izotópos jelöléshez a technécium (^{99m}Tc)-generátorból 8 órán belül kinyert nátrium-pertechnetát (^{99m}Tc)-oldatot használjon.
- Ne levegőztesse a tilmanocept port tartalmazó injekciós üveget az izotópos jelölés előtt és alatt.
- Steril fecskendő segítségével, aszeptikus módon szívjon fel körülbelül 23,1 MBq vagy 92,5 MBq nátrium-pertechnetát (^{99m}Tc)-oldatot körülbelül 0,125 ml térfogatban (0,125 ml teljes feloldott térfogathoz) vagy körülbelül 0,5 ml térfogatban (0,625 ml vagy 1,25 ml teljes feloldott térfogathoz). Vizsgálja meg a fecskendő technécium (^{99m}Tc)-aktivitását egy dóziskalibrátorban.

- e. Az izotópos jelölés előtt jegyezze fel a radioaktivitás értékét, az injekciós üveg feloldás utáni térfogatát, a dátumot és az időpontot, a lejárát idejét és a gyártási számot a radioaktív készítmény injekciós üvegének címkéjén található helyre, és erősítse azt a tilmanocept port tartalmazó injekciós üvegre. Helyezze az injekciós üveget sugárnyékolás alá, és fertőtlenítse az elválasztót egy alkoholos törlővel.
- f. Aszeptikus módon adja hozzá a (fenti d. lépésből származó) nátrium-pertechnetát (^{99m}Tc)-oldatot a tilmanocept port tartalmazó injekciós üvegéhez. A tű visszahúzása nélkül távolítson el azonos térfogatú gázt a légrésből. Ne levegőztesse.
- g. Távolítsa el a tűt, gyengéden keverje meg az injekciós üveg tartalmát, hogy összekeveredjenek az alkotóelemek, majd hagyja szobahőmérsékleten állni legalább 15 percig.
- h. Ha szükséges, aszeptikus módon adjon steril nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót az izotóppal jelzett készítményhez, a tilmanocept port tartalmazó injekciós üvegben, hogy a feloldott készítmény injekciós térfogatát 0,125 ml-re, 0,625 ml-re vagy 1,25 ml-re egészítse ki, mielőtt fecskendő(k)be tölti a beteg adagját. A nyomás kiegyenlítése érdekében szívjon vissza azonos térfogatú gázt a légrésből.
- i. Vizsgálja meg az izotóppal jelölt injekciós üveg teljes radioaktivitását egy dóziscalibrátorral. Jegyezze fel a technécium (^{99m}Tc) aktivitáskoncentrációját, a teljes térfogatot, a vizsgálat idejét és dátumát, a lejárát idejét és a gyártási számot a készletben található, sugárnyékolóra illesztendő címkére. Rögzítse a címkét a sugárnyékolóra.
- j. Határozza meg az izotóppal jelölt készítmény radiokémiai tisztaságát az alább leírtak szerint.
- k. Szívja fel az izotóppal jelölt készítmény szükséges térfogatát a szükséges számú fecskendő(k)be. Vizsgálja meg a fecskendő(ke)t egy dóziscalibrátorban. Jegyezze fel a radioaktivitás értékét, a vizsgálat dátumát és idejét, a térfogatot és a lejárati időt (ez nem haladhatja meg az elkészítés idejétől számított 6 órát) egy fecskendőcímkére, és rögzítse azt a fecskendő(k)re.
- l. Az izotóppal jelölt készítményt sugárnyékolás alatt tárolja. Legfeljebb 25°C -on tárolandó. A jelölt készítményt a címkén szereplő lejárati időn belül használja fel.

Az izotóppal jelölt Lymphoseek radiokémiai tisztaságának meghatározása

Az izotóppal jelölt Lymphoseek radiokémiai tisztaságát instant vékonyréteg-kromatográfiával (ITLC) határozza meg, Whatman Grade 1, 3MM, 31ET Chr vagy Biodex 150-001 Red Strips (cellulóz kromatográfiás papír) segítségével, az alábbi módszer alkalmazásával:

- a. Jelölje meg a kromatográfiás csíkon a kiindulást, a középvonalat és az oldószerfrontot egy ceruzával az alábbiak szerint:



Whatman Grade 1, 3MM,
31ET kromatográfiás csík

Biodex 150-001 Red Strips

- b. Cseppentse az izotóppal jelölt készítmény egy kis cseppjét (3-10 mikroliter) a kromatográfiás csík kiindulási vonalának közepére.
- c. Helyezze a csíkot oldószerként 1 ml acetont tartalmazó kromatográfiás kamrába. Hagyja az oldószert az oldószerfrontig migrálni (az aljától 5 cm a Whatman csíkok, illetve 3,5 cm a Biodex csík esetében). Távolítsa el a csíkot a kamrából, hagyja megszáradni, majd vágja félbe. A csík mindkét felét mérje be egy megfelelő, radioaktivitás-mérő készülékkel (dóziskalibrátorral vagy többszámolás analízátorral).
- d. Az alábbiak szerint számítsa ki a radiokémiai tisztaság százalékos értékét (% RCP):

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Beütésszám (aktivitás) az alsó félben}}{\text{Beütésszám (aktivitás) az alsó félben} + \text{Beütésszám (aktivitás) a felső félben}} \times 100$$

- e. Ne használja fel az izotóppal jelölt Lymphoseek-et, ha a radiokémiai tisztaság kevesebb mint 90%.

Képkötés/sentinel nyirokcsomó térképezése

Emlőrák, melanoma, illetve szájüregi laphámrák esetén történő alkalmazás felnőtteknél:

- A klinikai vizsgálatokban a betegek a műtét előtt legfeljebb 30 órával kaptak Lymphoseek-et. Intraoperatív egy kézi gammaszámlálót (bármely kézi gammaszonda formájában) használtak a technécium (^{99m}Tc)-t dúsító sentinel nyirokcsomók azonosítására. A Lymphoseek-vel végzett klinikai vizsgálatokban a vizsgálatot végzők egy küszöbszabályt alkalmaztak a technécium (^{99m}Tc) pozitív lokalizációjához, amelyet a háttéraktivitás beütésszáma alapján, az átlagos háttér beütésszintjéhez háromszoros szórásértéket (SD, standard deviation) hozzáadva becsültek meg (azaz a három szigma szabály, amely több mint 99,7%-os valószínűséggel jelent eltérést a háttértől) (lásd 4. táblázat). A háttér beütésszámát általában az injekció beadási helyétől legalább 20 cm távolságra található szövetből határozták meg.

4. táblázat: Példa a három szigma szabály szerinti küszöbre

Háttér beütésszáma ^a	A három szigma szabály szerinti küszöbérték
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Három db 2 másodperces beütésszám átlaga vagy egy db 10 másodperces beütésszám

- Valamennyi nyirokcsomó-térképező szer a nyirokrendszer elemeit használja az eloszláshoz. A sentinel nyirokcsomók Lymphoseek-vel történő képkötése és detektálása a specifikus molekuláris célzástól és a nyirokcsomókban belül a retikuloendoteliális sejtekhez való kötődéstől függ. A nyirokrendszer architektúrájának és funkciójának torzulása egy korábbi, kiterjedt műtét, sugárzás-terápia vagy metasztatikus betegség következtében csökkentheti a Lymphoseek dúsulását a nyirokcsomókban. A klinikai vizsgálatok alapján a Lymphoseek lokalizációjának aránya (legalább egy forró nyirokcsomóval rendelkező betegek százalékos aránya) és a lokalizáció foka (forró nyirokcsomók átlagos száma betegenként) nem függ a radioaktív gyógyszer injekciós technikájától. A Lymphoseek alkalmazását a tapintás, megtekintés, illetve a nyirokcsomó lokalizálásban fontos egyéb eljárások kiegészítésére szánták. Az intraoperatív nyirokcsomó-térképezés a gammasugárzás detektálása által az injekció beadása után már 15 perccel, illetve (másnapi műtét esetén) a Lymphoseek alkalmazása után 30 órán belül kezdődhet.

- A Lymphoseek beadása után külső gammasugárzás-detektáló képalkotás végezhető. A preoperatív képalkotás javasolt ideje az injekció beadását követően 15 perc, azonban már 10 perc elteltével is meg lehet kezdeni. A hatékony preoperatív képalkotó eljárások közé tartozik a planáris gammakamera-szcintigráfia, a SPECT és a SPECT/CT. Bár ezek kiegészítik az intraoperatív gammaszondázást, az így nyert képek nem helyettesíthetik a kézi gammaszondával végzett, szakértő és alapos intraoperatív szondázást.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

GiPharma S.r.l.
Strada Crescentino snc – 13040
Saluggia (VC)
Olaszország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lymphoseek 50 mikrogramm készlet radioaktív gyógyszerkészítményhez
tilmanocept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mikrogramm tilmanoceptet tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Trehalóz-dihidrát
Glicin (E640)
Nátrium-aszkorbát (E301)
Ón(II)-klorid-dihidrát
Nátrium-hidroxid (E524)
Hígított sósav (E507)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Készlet radioaktív gyógyszerkészítményhez
1 db injekciós üveg
5 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
A csomag tartalmazza a készítmény feloldására és izotópos jelölésére vonatkozó utasításokat.
Izotóppal történt jelölést követő injekció céljára.
Intradermális, szubkután, intratumorális vagy peritumorális alkalmazásra, nátrium-pertechnetát (^{99m}Tc)-vel történt izotópos jelölést követően.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

25°C alatti tárolás esetén az izotóppal jelölt oldat 6 órán belül használható fel.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/955/002 1 db injekciós üveg
EU/1/14/955/001 5 db injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg – címke

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Lymphoseek 50 mikrogramm készlet radioaktív gyógyszerkészítményhez
tilmanocept

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Nátrium-pertechnetát (^{99m}Tc)-vel történt izotópos jelölést követően injekció céljára.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Túltöltést tartalmaz

Navidea.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Izotópos jelölést követően az árnyékolón elhelyezendő címke

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Lymphoseek 50 mikrogramm oldatos injekció
technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept

Intradermális, szubkután, intratumorális vagy peritumorális alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Injekció céljára.

3. LEJÁRATI IDŐ

Az izotópos jelölést követő 6 órán belül felhasználandó.

Felh.: _____ Idő/Dátum

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Teljes aktivitás: _____ MBq

Teljes térfogat: _____ ml

Kalibráció ideje: _____ Idő/Dátum

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Töltést tartalmaz.



B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Lymphoseek 50 mikrogramm készlet radioaktív gyógyszerkészítményhez tilmanocept

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvoshoz.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről nukleáris medicina szakorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lymphoseek és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lymphoseek alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Lymphoseek-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lymphoseek-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lymphoseek és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Ez a gyógyszer kizárólag felnőtteknél alkalmazható, diagnosztikai célra. Ez azt jelenti, hogy emlőrák, melanóma vagy szájüregi rák esetén alkalmazzák, hogy több információt szerezzenek az Ön betegségéről. A gyógyszer nem kezeli az Ön betegségét.

Az alkalmazás előtt az injekciós üvegben található port, amely tilmanoceptet tartalmaz, egy radioaktív gyógyszerrel, úgynevezett nátrium-pertechnetáttal (^{99m}Tc -ot tartalmaz) keverik össze, és így egy technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept elnevezésű anyagot állítanak elő.

Mivel a technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept kis mennyiségű radioaktivitást tartalmaz, a vizsgálatok során a testrészek egyes részeit láthatóvá teheti az orvosok számára, és ezzel segít nekik abban, hogy megállapítsák, a rák átterjedt-e azokra a „nyirokcsomóknak” nevezett helyekre, amelyek a daganatok közelében találhatóak. A daganathoz legközelebb elhelyezkedő nyirokcsomókat őrszem (sentinel, ejtsd: szentinel) nyirokcsomóknak nevezik. Ezek a nyirokcsomók azok, amelyekre a rákos sejtek a legnagyobb valószínűséggel terjednek át. Amikor a Lymphoseek megkereste a sentinel nyirokcsomókat, azok eltávolíthatók, és meg lehet vizsgálni, hogy van-e bennük rákos sejt. A Lymphoseek megtalálja a nyirokcsomókat, és egy speciális kamerával vagy detektorral mutatható ki.

A Lymphoseek alkalmazása kis mennyiségű radioaktív sugárzással jár. Kezelőorvosa és a nukleáris medicina szakorvos úgy ítélték meg, hogy a radioaktív gyógyszerrel végzett eljárásból származó klinikai előny az Ön esetében meghaladja a sugárterheléssel járó kockázatot.

2. Tudnivalók a Lymphoseek alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Lymphoseek-et

Ha allergiás a tilmanoceptre, a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy az izotóppal jelölt gyógyszer bármely összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt Lymphoseek-et kap, beszéljen nukleáris medicina szakorvosával,

- ha a Lymphoseek korábbi alkalmazása során bármilyen (4. pontban felsorolt) allergiás reakciót tapasztalt;
- ha vese- vagy májproblémája (vese- vagy májbetegsége) van.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, mert ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Lymphoseek

Feltétlenül tájékoztassa nukleáris medicina szakorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ezek közé tartoznak a vény nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövénykészítmények is.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen nukleáris medicina szakorvosával.

Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, ha kimaradt a menstruációja, vagy ha szoptat, a Lymphoseek alkalmazása előtt tájékoztassa a nukleáris medicina szakorvost.

Kétség esetén fontos, hogy beszéljen az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvosával.

Ha Ön terhes, a nukleáris medicina szakorvos csak akkor alkalmazza ezt a gyógyszert a terhesség alatt, ha attól olyan előny várható, amely meghaladja a kockázatokat.

Ha Ön szoptat, a Lymphoseek alkalmazását követő 24 órában az anyatejet ki kell önteni.

Kérdezze meg nukleáris medicina szakorvosát arról, hogy mikor folytathatja a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem tartják valószínűnek, hogy a Lymphoseek befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kezelőorvosa és nukleáris medicina szakorvosa tájékoztatja Önt arról, hogy mikor biztonságos a műtét után gépjárművet vezetni.

A Lymphoseek nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként. Ez azt jelenti, hogy gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Lymphoseek-et?

A gyógyszer kizárólag kórházban alkalmazható.

A radioaktív gyógyszerek felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére szigorú szabályok vonatkoznak. A Lymphoseek-et csak speciális, ellenőrzött területeken alkalmazzák. Ezt a készítményt csak olyan személyek kezelhetik és adhatják be Önnek, akiket erre kiképeztek, és jártasak az ilyen készítmények biztonságos alkalmazásában. Ezek az emberek különleges gondot fognak fordítani arra, hogy biztonságosan alkalmazzák ezt a gyógyszert, és tájékoztatni fogják Önt az elvégzett lépésekről.

Az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvos dönt az Ön esetében alkalmazandó Lymphoseek mennyiségéről. Ez a mennyiség a kívánt információ megszerzéséhez szükséges legkisebb mennyiség lesz.

A felnőttek részére általában javasolt beadandó mennyiség 18,5 és 74 MBq (megabecquerel [ejtsd: megabekerel] – a radioaktivitás kifejezésére szolgáló mértékegység) között van.

Az adagot feloszthatják kisebb mennyiségekre. Ez azt jelenti, hogy az orvos egynél több injekciót is

beadhat a daganat körüli területre.

A Lymphoseek beadása előtt:

Kövesse a kezelőorvosa vagy nukleáris medicina szakorvosa utasításait.

A Lymphoseek alkalmazása és az eljárás menete

A Lymphoseek-et a bőr alá, a mellbimbó alá, illetve a daganatba vagy annak környezetébe adják be. A hely a daganat típusától függ.

A Lymphoseek-et az eljárás napján vagy az azt megelőző napon adják be.

Az eljárás időtartama

Nukleáris medicina szakorvosa tájékoztatni fogja Önt az eljárás szokásos időtartamáról.

A nukleáris medicina szakorvos egy speciális kamerát használ a Lymphoseek megtalálására. A sebész arra használja fel az elkészített képeket, hogy lássa, hol vannak a sentinel nyirokcsomók. A sebész egy olyan gépet is alkalmazni fog, amely megtalálja a gyógyszer ^{99m}Tc -részét. A ^{99m}Tc megmutatja a sebésznek, hogy hol helyezkednek el a sentinel nyirokcsomók.

Miután megtalálták a sentinel nyirokcsomót, a sebész eltávolítja azt. Ha egynél több sentinel nyirokcsomó van jelen, azokat is eltávolítják. Ezután a sentinel nyirokcsomókat megvizsgálják, hogy áttértek-e rájuk a rákos sejtek.

Mit kell tenni a Lymphoseek beadása után

A nukleáris medicina szakorvos tájékoztatni fogja Önt arról, ha a gyógyszer beadását követően be kell tartania valamilyen különleges óvintézkedést. Ha bármilyen kérdése van, lépjen kapcsolatba a kezelőorvossal.

Ha az előírtnál több Lymphoseek-et kapott

A túladagolás valószínűtlen, mivel speciálisan kimért mennyiségű Lymphoseek-et fog kapni, amelyet az eljárást felügyelő orvos pontosan ellenőriz. Túladagolás esetén azonban megfelelő kezelésben fogják részesíteni.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvost.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ennél a gyógyszernél az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- irritáció vagy fájdalom az injekció beadásának helyén (beleértve az emlőt és a bőrt)
- sebfájdalom, sebszétválás vagy folyadékgyülem a műtéti területen
- hányinger vagy szédülés
- homályos látás
- nehézségek a beszéd során
- fejfájás
- emelkedett szívverésszám
- gyakori vagy sürgető vizelési inger
- melegség érzése, szűrő vagy bizsergő érzés vagy fájdalom az egyik végtagban, a vállban, a nyakon vagy az állkapocsban
- kipirulás
- magas kalciumszint a vérben

Ez a radioaktív gyógyszer kis mennyiségű ionizáló sugárzást juttat a szervezetbe, amely rák és örökletes rendellenességek minimális kockázatával társul.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lymphoseek-et tárolni?

Önnek nem kell tárolnia ezt a gyógyszert. Ezt a gyógyszert a szakorvos felügyelete alatt, megfelelő helyiségben tárolják. A radioaktív gyógyszerek tárolása a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti szabályozásnak megfelelően történik.

Az alábbi információk kizárólag szakembereknek szólnak.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:” illetve „Felh.:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az izotóppal jelölt oldat – legfeljebb 25°C-on tárolva – 6 órán át stabil.

Az izotóppal jelölt készítmény egy átlátszó, színtelen oldat, látható részecskék nélkül. Ne alkalmazza, ha szemcsés anyag jelenlétét észleli és/vagy a készítmény elszíneződését tapasztalja.

A radioaktív gyógyszereket a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti szabályozás szerint kell megsemmisíteni. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lymphoseek?

- A készítmény hatóanyaga a tilmanocept. Injekciós üvegenként 50 mikrogramm tilmanoceptet tartalmaz.
- Egyéb összetevők: trehalóz-dihidrát, glicin (E640), nátrium-aszorbát (E301), ón(II)-klorid-dihidrát, nátrium-hidroxid (E524) és hígított sósav (E507).

Milyen a Lymphoseek külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az alkalmazás előtt az injekciós üvegben található port egy másik gyógyszerrel, úgynevezett nátrium-pertechnétáttal keverik össze, és így egy technécium (^{99m}Tc)-tilmanocept elnevezésű anyagot állítanak elő.

Kiszerezési egységek

Az injekciós üvegek 1 db vagy 5 db injekciós üveget tartalmazó dobozban kerülnek forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

GiPharma S.r.l.
Strada Crescentino snc – 13040
Saluggia (VC)
Olaszország

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Lymphoseek teljes alkalmazási előírása, letéphető formában, megtalálható a nyomtatott betegtájékoztató végén, a készítmény csomagolásában, és célja, hogy az egészségügyi szakembereket további tudományos és gyakorlati információval lássa el ennek a radiofarmakonnak az alkalmazásával és felhasználásával kapcsolatban.

Kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást [ennek megtalálhatónak kell lennie a dobozban].