

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lymphoseek 50 mikrogramu komplekts radiofarmaceutiskā preparāta sagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 50 mikrogramus tilmanocepta (tilmanocept).

Radionuklīds komplektā nav iekļauts.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Komplekts radiofarmaceutiskā preparāta sagatavošanai.

Flakons satur sterilu, apirogēnu, baltu līdz pelēkbaltu liofilizētu pulveri.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Šīs zāles lieto tikai diagnostikas vajadzībām.

Ar radioaktīvo izotopu iezīmētais Lymphoseek ir paredzēts lietošanai attēlveidošanā un lai operācijas laikā pieaugušiem pacientiem ar krūts vēzi, melanomu vai lokalizētu mutes dobuma plakanšūnu karcinomu noteiktu primāro audzēju drenējošos sargmezglus (limfmezglus).

Ārēju attēlveidošanu un izvērtēšanu operācijas laikā var veikt izmantojot gamma starojuma noteikšanas ierīci.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles drīkst lietot tikai slimnīcā.

Šīs zāles drīkst ievadīt tikai apmācīti veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir tehniskā pieredze sargmezglu kartēšanas procedūru veikšanā un interpretēšanā.

Devas

Ieteicamā deva, ja operācija tiks veikta tajā pat dienā, ir 50 mikrogrami ar radioaktīvo izotopu tehnēciju Tc 99m iezīmētais tilmanocepts 18,5 MBq, bet ja operācija tiks veikta nākamajā dienā — 74 MBq. Ķermeņa masas atšķirībām nedrīkst pielāgot 50 mikrogramu devu. Kopējais injekcijas apjoms nedrīkst pārsniegt 50 mikrogramus tilmanocepta, ar kopējo vienas devas maksimālo radioaktivitāti 74 MBq.

Ieteicamais minimālais attēlveidošanas laiks ir 15 minūtes pēc injekcijas. Limfātisko kartēšanu operācijas laikā var sākt 15 minūtes pēc injekcijas.

Pacienti, kuriem operācija ir iepļānota injekcijas dienā, saņems zāles, kas ir radioaktīvi iezīmētas ar 18,5 MBq tehnēciju Tc 99m. Ievadīšana ir jāveic 15 stundas pirms iepļānotās operācijas laika un limfmezglu noteikšanas operācijas laikā.

Pacienti, kuriem operācija ir ielānota dienu pēc injekcijas, saņems zāles, kas ir radioaktīvi iezīmētas ar 74 MBq tehnēciju Tc 99m. Ievadīšana ir jāveic 30 stundas pirms ielānotās operācijas laika un limfmezglu noteikšanas operācijas laikā.

Īpašas populācijas

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Šiem pacientiem nepieciešams rūpīgi apsvērt preparāta, ko ievada, aktivitāti, jo iespējama palielināta starojuma iedarbība. Pacienta starojuma deva nedrīkst pārsniegt 2,28 mSv pat tad, ja nav izvadīta nekāda daļa no 74 MBq devas.

Normālās un īpašās pacientu grupās nav veikti plaši zāļu devas diapazona un pielāgošanas pētījumi. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav aprakstīta tehnēcija Tc 99m tilmanocepta farmakokinētika (skatīt 5.2. apakšpunktā).

Gados vecāki cilvēki

Klīniskos pētījumos tika izvērtēti gados vecāki pacienti, kuru vecums ir 65 gadi vai vecāki (32 %); netika atklātas nekādas drošuma problēmas. Pamatojoties uz vecumu, nav nepieciešams pielāgot devu.

Pediātriskā populācija

Lymphoseek drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pirms ievadīšanas pacientam šīm zālēm ir jāveic iezīmēšana ar radioaktīvo izotopu. Radioaktīvo izotopu saturošais preparāts ir tīrs, bezkrāsains šķīdums bez redzamām daļiņām.

Pēc iezīmēšanas ar radioaktīvo izotopu injekciju veic intradermāli, subkutāni, intratumorāli vai peritumorāli.

Melanomas gadījumā ievadīšana ir intradermāla, izmantojot vienu vai vairākas dalītas injekcijas.

Krūts vēža gadījumā ievadīšana ir intradermāla, subareolāra (viena vai vairākas dalītas injekcijas) vai peritumorāla (vairākas dalītas injekcijas).

Mutes dobuma plakanšūnu vēža gadījumā ievadīšana ir peritumorāla (vairākas dalītas injekcijas).

Lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 50 mikrogrami tilmanocepta, katrs 50 mikrogramu flakons satur papildaudzumu. Tomēr flakons ir jāgatavo, ievērojot instrukcijas, un vienai pacienta devai ir jāizmanto noteiktā 50 mikrogramu deva.

Atsevišķas injekcijas apjoms nedrīkst būt vairāk par 0,5 ml vai būt mazāks par 0,1 ml. Kopējais injekcijas apjoms nedrīkst būt vairāk par 1,0 ml vai būt mazāks par 0,1 ml. Ja zāles tiek atšķaidītas ar tilpumu, kas lielāks par 1,0 ml, tas var ietekmēt Lymphoseek izvietošanu in vivo.

Instrukcijas par radiofarmācijas preparāta gatavošanu un radioķīmiskās tīrības noteikšanu skatiet 12. apakšpunktā.

Norādījumus par pacienta gatavošanu skatiet 4.4. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai jebkuru no produkta, kas iezīmēts ar radioaktīvo izotopu, sastāvdaļām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Iespējama paaugstināta jutība vai anafilaktiskas reakcijas

Vienmēr jāapsver paaugstinātas jutības, tostarp smagas, dzīvību apdraudošas, nāvējošas anafilakses/anafilaktoīdas reakcijas iespējamība.

Ja tiek novērota paaugstināta jutība vai anafilakses reakcija, nekavējoties jāpārtrauc zāļu ievadīšana un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk intravenoza ārstēšana. Lai ārkārtas situācijās būtu iespējams rīkoties nekavējoties, jābūt ērti pieejamām nepieciešamajām zālēm un aprīkojumam, piemēram, endotraheālajai caurulei un mākslīgās elpināšanas iekārtai.

Individuāla ieguvuma/riska pamatojums

Katram pacientam pakļaušana starojumam ir jāpamato ar iespējamo ieguvumu. Katrā gadījumā ievadītajai aktivitātei ir jābūt pamatoti pēc iespējas zemākai, lai būtu iespējams iegūt nepieciešamo diagnostisko informāciju.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Šiem pacientiem nepieciešams rūpīgi apsvērt ieguvuma un riska attiecību, jo iespējama palielināta starojuma iedarbība. Pacienta starojuma deva nedrīkst pārsniegt 2,28 mSv pat tad, ja nav izvadīta nekāda daļa no 74 MBq devas (skatiet 4.2. apakšpunktu).

Pacienta sagatavošana

Lai samazinātu pacienta pakļaušanu starojumam, pirms izmeklējuma sākuma pacientam ir jābūt labi hidratētam un pirmajās stundās pēc izmeklējuma bieži jāizvada urīns.

Īpaši brīdinājumi

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Piesardzības pasākumus attiecībā uz apkārtējo vidi skatiet 6.6. apakšpunktā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lymphoseek novietojumu in vivo var ietekmēt īslaicīgi vai Lymphoseek anatomiskā tuvumā ievadīts liels daudzums marķiera vielu vai citu injicējamo vielu. 30 minūtes pēc Lymphoseek ievadīšanas nedrīkst injicēt papildu marķiera vielas.

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ja sievietei reproduktīvā vecumā paredzēts ievadīt radiofarmaceutisku preparātu, svarīgi noteikt grūtniecības iespējamību. Jebkura sieviete, kurai ir aizkavējušās menstruācijas, ir jāuzskata par grūtnieci līdz brīdim, kad tiek pierādīts pretējais. Ja radušās šaubas par sievietes iespējamo grūtniecību (aizkavējušās menstruācijas, tās ir ļoti neregulāras, u.c.), pacientei jāpiedāvā alternatīvas metodes, kurās netiek izmantots jonizējošs starojums (ja tādas ir pieejamas).

Grūtniecība

Nav datu par Lymphoseek lietošanu grūtniecēm. Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumi nav veikti un nav zināms vai grūtniecības laikā ievadīts Lymphoseek var nelabvēlīgi ietekmēt augli.

Veicot grūtniecēm procedūras ar radionuklīdiem, starojuma devu saņem arī auglis. Tādēļ grūtniecības laikā drīkst veikt tikai nepieciešamos izmeklējumus, kad iespējamais ieguvums daudzārt pārsniedz iespējamo risku mātei un bērnam.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tehnēcijs Tc 99m tilmanocepts izdalās cilvēka pienā.

Pirms mātei, kura baro ar krūti, tiek ievadīts radiofarmaceutisks preparāts, jāapsver iespēja radionuklīda ievadīšanu atlikt līdz māte pārtrauc barošana ar krūti un jāapsver piemērotākā radiofarmaceutiskā preparāta izvēle, ņemot vērā aktivitātes izdali mātes pienā. Ja ievadīšana ir nepieciešama, barot ar krūti nedrīkst 24 stundas pēc injekcijas un atslauktais krūts piens ir jāizlej.

Fertilitāte

Ar Lymphoseek nav veikti dzīvnieku fertilitātes pētījumi.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lymphoseek neietekmē vai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskos pētījumos ar 553 pacientiem biežāk sastopamas ir šādas nevēlamās blakusparādības:

- kairinājums injekcijas vietā (0,7 %; 4 no 553 pacientiem);
- sāpes injekcijas vietā (0,2 %; 1 no 553 pacientiem).

Citas blakusparādības bija sastopamas retāk, tās bija vieglas un īslaicīgas.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā apkopots nevēlamo zāļu izraisīto blakusparādību sastopamības biežums 18 gadus veciem un vecākiem 553 pacientiem, kuri saņēma Lymphoseek. Šīs reakcijas bija īslaicīgi saistītas ar Lymphoseek ievadīšanu, un tās varētu būt saistītas ar citām pacientam ievadītajām zālēm vai veiktajām ķirurģiskajām procedūrām.

Klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības tālāk ir norādītas pēc biežuma kategorijas. Biežuma kategorijas ir noteiktas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā biežuma grupā blakusparādības ir minētas secībā ar nopietnības samazināšanos.

Sistēmas orgānu klase (SOK)	Zāļu blakusparādības (ZB)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk hiperkalciēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Retāk afāzija, reibonis, galvassāpes, parestēzija
Acu bojājumi	Retāk neskaidra redze
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk sīnusa tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk sarkšana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Retāk slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk ādas kairinājums
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes, kakla sāpes, sāpes žoklī
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk neatliekama vajadzība urinēt, pollakiūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk sāpes krūtī

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk kairinājums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, karstuma sajūta
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk sāpes incīzijas vietā, seroma, brūces atvēršanās

Jonizētā starojuma iedarbība ir saistīta ar vēža šūnu un iedzimtu defektu iespējamo attīstību. Tā kā pieaugušajam (70 kg), ievadot maksimālo ieteicamo aktivitāti 74 MBq, efektīvā deva ir 1,32 mSv, paredzams, ka nevēlamās blakusparādības var rasties ar nelielu varbūtību.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Kopējais injekcijas apjoms nedrīkst pārsniegt 50 mikrogramus tilmanocepta, tā vienas devas kopējā maksimālā radioaktivitāte ir 74 MBq. Ņemot vērā injekcijas kopējo daudzumu, maz ticams, ka varētu rasties hroniska vai akūta pārdozēšana.

Cilvēkiem tika ievadīta 3,7 reizes lielāka deva par ieteicamo, un dzīvnieki tika pakļauti 390 reizes lielākai tilmanocepta iedarbībai, nekā paredzēts cilvēkiem, un netika novērotas klīniskas sekas.

Ja ievadot tilmanoceptu rodas starojuma pārdozēšana, pacientam pēc iespējas jāsamazina absorbētā deva, palielinot radionuklīda izvadīšanu no organisma, bieži urinējot vai ar forsētu diurēzi un biežu urīnpūšļa iztukšošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: radiofarmaceutisks diagnostikas līdzeklis, audzēju diagnostika, ATĶ kods: V09IA09.

Darbības mehānisms

Lymphoseek ir uz receptoru vērsts radiofarmaceutisks līdzeklis, kas ir izstrādāts, lai strauji pārvietotos pa limfvadiem, tas bioloģiski vēršas uz, uzkrājas un tiek saglabāts primāros, prognostiski noteicošajos, drenāžas limfmezglos (sargmezglos). Viela tilmanocepta specifiski saistās ar mannozi saistošo receptoru olbaltumvielām (CD206), kas atrodas uz makrofāgu un dendrītisko šūnu virsmām. Limfmezglos makrofāgi atrodas lielā koncentrācijā.

Tilmanocepta ir makromolekula, kas sastāv no vairākām dietilenetriamīnapentetiķskābes (diethylenetriaminepentaacetic acid – DTPA) un mannozes vienībām, kas katra ir sintētiski saistītas ar 10 kDa dekstrāna “mugurkaulu”. Mannoze darbojas kā receptora substrāts un DTPA ir helatējoša viela, kas veic apzīmēšanu ar tehnēciju Tc 99m. Tilmanocepta vidējais diametrs ir 7 nm un molekulas mazais izmērs nodrošina atvieglotu iekļūšanu limfvados, radot ātru un konsekventu injekcijas vietas klīrensu.

Ievērojot šķīduma pagatavošanas un marķējuma instrukcijas, lai noteiktu audzēju drenējošos sargmezglus limfātiskajā sistēmā, Lymphoseek ir paredzēts injicēt ļoti tuvu audzējam un pirms operācijas izmantot ar gamma starojuma noteikšanas attēlveidošanas iekārtu kopā ar stacionāru gamma starojuma kameru (scintigrāfija), vienfotona emisijas datortomogrāfiju (SPECT) vai SPECT/datortomogrāfiju SPECT/DT un/vai operācijas laikā kopā ar gamma starojuma noteikšanas zondi.

In vitro pētījumos tehnēcija Tc 99m tilmanoceptam novēroja specifisku un ciešu piesaisti ar cilvēka CD206 receptoriem ar primāro piesaistes vietas tieksmi uz $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. 1. fāzes klīniskos pētījumos pēc 30 minūtēm ar specifiskās piesaistes palīdzību drenējošajos limfmezglos tika uzkrāta aptuveni 0,5 līdz 1,8 % devas. Tehnēcija Tc 99m tilmanocepta piesaiste nav saistīta ar audzēja veidu vai smagumu.

Klīniskā efektivitāte

3. fāzes klīniskajos pētījumos tehnēcija Tc 99m tilmanocepts bija nosakāms sargmezglos 10 minūšu laikā. Analizējot ārēju gamma starojuma attēlveidošanu, tika novērots ka saistītais tehnēcija Tc 99m tilmanocepts atradās vienā drenējošajā limfmezglā līdz 30 stundām. 100 % melanomas pacientu, 100 % galvas un kakla plakanšūnu vēža pacientu un 82 % krūšu vēža pacientiem pirms operācijas tika veikta limfoscintigrāfija. Vispārējais sakritības biežums, salīdzinot ar pirms operācijas veikto limfoscintigrāfiju un limfmezgla lokalizāciju ar operācijas laikā veiktu limfmezglu izpēti, visiem pacientiem bija 97,8 %.

3. fāzes klīniskajos pētījumos ar krūts vēža pacientiem, kuri tika kartēti gan ar tehnēcija TC 99m tilmanoceptu un vitālu zilu krāsvielu, tehnēcija Tc 99m tilmanocepts tika lokalizēts 99,91 % pacientu, izmantojot metaanalīzes fiksēto iedarbību, vidējais rādītājs ir 2,08 lokalizēti sargmezgli pacientam. Šie rādītāji bija ievērojami lielāki ($p=0,0001$), salīdzinot ar izlases metaanalīzes datiem no publicētās literatūras par koloīda limfātiskās kartēšanas vielām, kas tiek izmantotas klīniskajā praksē Eiropā, nejausības iedarbību. Analizējot divos 3. fāzes pētījumos metaanalīzes fiksētās iedarbības datus, tehnēcija Tc 99m tilmanocepts 99,99 % atrodas izgrieztajos limfmezglos, kas ir nokrāsoti ar vitāli zilo krāsvielu (konkordance). Vai vitāli zilā krāsviela atradās 66,96% izgrieztu limfmezglu, kas tika noteikti ar tehnēcija Tc 99m tilmanoceptu (apgrieztā konkordance).

3. fāzes klīniskajos pētījumos ar melanomas pacientiem, kuri tika kartēti gan ar tehnēcija TC 99m tilmanoceptu un vitālu zilu krāsvielu, tehnēcija Tc 99m tilmanocepts tika lokalizēts 99,89 % pacientu, izmantojot metaanalīzes fiksēto iedarbību, vidējais rādītājs ir 2,30 lokalizēti sargmezgli vienam pacientam. Šie rādītāji bija ievērojami lielāki ($p=0,0001$), salīdzinot ar izlases metaanalīzes datiem no publicētās literatūras par koloīda limfātiskās kartēšanas vielām, kas tiek izmantotas klīniskajā praksē Eiropā, nejausības iedarbību. Analizējot divos 3. fāzes pētījumos metaanalīzes fiksētās iedarbības datus, tehnēcija Tc 99m tilmanocepts 99,99 % atrodas izgrieztajos limfmezglos, kas ir nokrāsoti ar vitāli zilo krāsvielu (konkordance). Vai vitāli zilā krāsviela atradās 63,50% izgrieztu limfmezglu, kas tika noteikti ar tehnēciju Tc 99m tilmanoceptu (apgrieztā konkordance).

Vienā 3. fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar mutes dobuma vai ādas plakanšūnu karcinomu ar tehnēcija Tc 99m tilmanoceptu tika noteikti sargmezgli 97,59 % pacientiem, kuriem tika veikta limfmezglu izvērtēšana. Atkarībā no patoloģijas stāvokļa tika veiktas procedūras no limfmezgla savākšanas līdz limfmezgla disekcijai, tehnēcija Tc 99m tilmanocepts pareizi atradās sargmezglos, kas noteica metastātiska audzēja augšanu 38 no 39 pacientiem, viltus negatīva rezultāta biežums bija 2,56 %. Tehnēcija Tc 99m tilmanocepta vispārējā precizitāte nosakot īsti pozitīvus un īsti negatīvus pacientus atkarībā no patoloģijas lokalizētajā limfmezglā bija 98,80 %.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Lymphoseek limfātiskās sistēmas vizualizācijai vai atsevišķu ļaundabīgu audzēju noteikšanai diagnostiskās procedūrās vienai vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ir pabeigti divi 1. fāzes klīniski pētījumi pacientiem ar krūts vēzi un viens 1. fāzes pētījums pacientiem ar melanomu. Viens no pētījumu mērķiem bija radiofarmakokinētiski izvērtēt Lymphoseek.

Izkliede

Vienā 1. fāzes pētījumā krūts vēža pacientiem Lymphoseek visās trīs pārbaudītajās devās (4, 20 un 100 mikrogrami) tika novērots ātrs injekcijas vietas klīrenss (izvadišanas ātrums ir diapazonā no 0,222/h līdz 0,278/h). Tehnēcija Tc 99m tilmanocepta uzsūkšana primārajā sargmezglā palielinājās atkarībā no devas ($p=0,009$). Lymphoseek injekcija 4, 20 un 100 mikrogrami primārajos sargmezglos (L_{SN}) attiecīgi radīja 0,09

$\pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol un $10,58 \pm 8,43$ pmol. Injicētās devas procentuālā vērtība (%ID_{SN}), kas sasniedza primāro sargmezglu bija 4, 20 un 100 mikrogramu Lymphoseek devu grupās attiecīgi $0,05 \% \pm 0,10 \%$, $0,52 \% \pm 0,38 \%$, $0,21 \% \pm 0,17 \%$. Plazmas %ID uz gramu diviem devas līmeņiem sasniedza maksimālo vērtību pēc 4 stundām, 4 un 100 mikrogramu devām vidējās vērtība bija attiecīgi $0,0090\%/g \pm 0,0048\%/g$ un $0,0039\%/g \pm 0,0046\%/g$. 20 mikrogramu deva sasniedza maksimālo vērtību pēc 2,5 stundām un vidējā %ID/g vērtība bija $0,0023\%/g \pm 0,0005\%/g$.

Otrā 1. fāzes pētījumā krūts vēža pacientiem tika injicēti 20 mikrogramu Lymphoseek, tehnēcija Tc 99m tilmanocepta vidējā eliminācijas ātruma konstante bija $0,299/h$ un zāļu pussabrukšanas ātrums injekcijas vietā bija 2,6 h. Grupā 3 stundu “injekcija operācijas laikā” %ID_{SN} bija $1,68\% \pm 1,22\%$ un 16 stundu “injekcija operācijas laikā” $1,81\% \pm 2,19\%$.

Vienā 1. fāzes pētījumā melanomas pacientiem Lymphoseek visās trīs pārbaudītajās devās (20, 100 un 200 mikrogrami) tika novērots ātrs injekcijas vietas klīrens (eliminācijas ātrums ir diapazonā no $0,227/h$ līdz $0,396/h$), tādēļ zāļu pussabrukšanas laiks injekcijas vietā bija no 1,75 līdz 3,05 h. Tehnēcija Tc 99m tilmanocepta uzsūkšana primārajā sargmezglā palielinājās atkarībā no devas. Lymphoseek injekcija 20, 100 un 200 mikrogrami L_{SN} attiecīgi radīja tehnēcija Tc 99m tilmanocepta $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol un $58,2 \pm 41,2$ pmol vērtības. Primārajā limfmezglā uzsūktais %ID_{SN} pie 20 mikrogramu Lymphoseek devas bija $0,50 \%$, pie 100 mikrogramu devas — $0,35 \%$ un pie 200 mikrogramu devas — $0,58 \%$. Plazmas %ID uz gramu diviem devas līmeņiem sasniedza maksimālo vērtību pēc 15 minūtēm, 20 un 200 mikrogramu devām vidējās vērtība bija attiecīgi $0,0104\%/g \pm 0,0135\%/g$ un $0,0065\%/g \pm 0,0082\%/g$. 100 mikrogramu deva sasniedza maksimālo vērtību pēc 1 un 2 stundām un vidējā %ID/g vērtība katrā laika punktā bija $0,0018\%/g \pm 0,001\%/g$.

Eliminācija

Tehnēcija Tc 99m tilmanocepta galvenokārt tiek eliminēts caur nierēm. Tehnēcija Tc 99m tilmanocepta metabolisms nav pētīts eksperimentāli. Aknās tilmanocepts var tikt metabolizēts līdz tā molekulārām sastāvdaļām, piemēram dekstrānu (kas tiek izvadīts caur nierēm un/vai tālāk metabolizēts par glikozi), mannozi (endogēns cukurs) un dietilenetriamīnapentetiķskābi (kas tiek izvadīta caur nierēm). Tāpat kā visiem galvenajiem metabolītiem, īpaši tiem, kurus galvenokārt eliminē aknas, ļoti iespējams, ka notiks biliāra dietilenetriamīnapentetiķskābes tehnēcija Tc 99m tilmanocepta eliminācija.

Krūts vēža pacientiem, kā aprēķināts no visa ķermeņa skenēšanas rezultātiem, %ID aknām, nierēm un žultspūslim 1, 2,5 un 12 stundas pēc ievadīšanas visu laiku bija zem 2.6% (kombinējot visus devas līmeņus). Melanomas pacientiem, kā aprēķināts no visa ķermeņa skenēšanas rezultātiem, %ID aknām, nierēm un žultspūslim 1 un 12 stundas pēc ievadīšanas bija diapazonā no 1,1 % līdz 3,1 % pēc 1 stundas un samazinājās līdz mazākam par 1 % pēc 12 stundām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtu un atkārtotu devas toksiskumu un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Trehalozes dihidrāts
Glicīns (E640)
Nātrija askorbāts (E310)
Alvas hlorīda dihidrāts (E512)
Nātrija hidroksīds (E524)
Sālsskābe, atšķaidīta (E507)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm, izņemot 6.6. un 12. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
18 mēneši.

Pēc iezīmēšanas ar radioaktīvo izotopu

6 stundas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabājiet izmantojot atbilstošu starojuma aizsargaprīkojumu.

No mikrobioloģiskā viedokļa, preparāts ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku lietošanas laikā un glabāšanas nosacījumiem pirms lietošanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Ar radioaktīvo izotopu iezīmētā preparāta uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

Radiofarmaceutisko preparātu uzglabāšanai jāatbilst valsts noteikumiem par radioaktīviem materiāliem.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

8 ml I klases stikla flakons ar butila gumijas aizbāzni, kas noslēgts ar noņemamu vāciņu. Katrs flakons satur 50 mikrogramus tilmanocepta.

Iepakojuma lielums — 1 un 5 flakoni.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārējs brīdinājums

Tikai pilnvarotas personas noteiktā klīniskā vidē drīkst saņemt, izmantot un ievadīt radiofarmaceutiskos preparātus. Nosacījumus par saņemšanu, uzglabāšanu, izmantošanu, pārvietošanu un likvidēšanu nosaka priekšraksti un/vai atbilstošas oficiālu kompetentu iestāžu licences.

Radiofarmaceutiskie preparāti jāgatavo veidā, kas atbilst gan noteikumiem par radiācijas drošumu, gan prasībām par radiofarmaceutisko preparātu kvalitāti. Jāveic piemēroti piesardzības pasākumi aseptikas jomā.

Flakona saturs paredzēts tikai Lymphoseek sagatavošanai un iezīmēšanai ar radioaktīvo izotopu un nav ievadāms pacientam tieši bez iepriekšējas sagatavošanas procedūras. Lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 50 mikrogrami tilmanocepta, katrs 50 mikrogramu flakons satur papildaudzumu. Tomēr flakons ir jāgatavo, ievērojot instrukcijas, un vienai pacienta devai ir jāizmanto noteiktā 50 mikrogramu deva; pēc pagatavošanas un lietošanas visi neizlietotie materiāli ir jāiznīcina — skatiet 12. apakšpunktā.

Pagatavošanas un zāļu apzīmēšanas ar radioaktīvo izotopu instrukcijas pirms lietošanas skatiet 12. apakšpunktā. Preparāts, kas apzīmēts ar radioaktīvo izotopu, ir tīrs, bezkrāsains šķīdums bez redzamām daļiņām.

Ja kādā brīdī zāļu sagatavošanas procesā flakona veselums tiek bojāts, preparātu lietot nedrīkst.

Ievadīšanas procedūras ir jāveic tā, lai zāļu un starojuma radītais piesārņojuma risks operatoram būtu vismazākais. Atbilstošu aizsarglīdzekļu lietojums ir obligāts.

Komplekta saturs pirms sagatavošanas nav radioaktīvs. Tomēr sagatavošanas beigu posmā pēc nātrija

pertehnāta (^{99m}Tc), pievienošanas jālieto adekvāti aizsarglīdzekļi.

Radiofarmaceutisku līdzekļu lietošana rada risku citām personām no ārējās radiācijas vai kontakta ar urīnu, vārmekļiem u. c. Tādēļ jāievēro pretradiācijas aizsardzības pasākumi saskaņā ar vietējo likumdošanu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 19. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 16. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11. DOZIMETRIJA

Tehnēcijs (^{99m}Tc) tiek ražots izmantojot ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) ģeneratoru, un tas sabrūk, izdalot gamma starojumu ar vidējo enerģiju 140 keV un pussabrukšanas periodu 6,02 stundas, pārveidojoties par tehnēciju (^{99m}Tc), kas, ņemot vērā tā garo pussabrukšanas periodu $2,13 \times 10^5$ gadi, uzskatāms par kvazistabilu.

Starojuma deva aprēķināta izmantojot Medicīnas iekšējās radiācijas devas (Medical Internal Radiation Dose – MIRD) atsauces cilvēku un MIRD S vērtībām, tā aprēķināta izmantojot orgāna uzsūkšanas bioloģiskos datus un asins klīrensu.

1. un 2. tabulā attēlotas starojuma devas orgāniem un audiem vidējam pacientam (70 kg) uz MBq radioaktīvi apzīmētā Lymphoseek.

1. tabula. Aprēķinātā deva, kas pacientiem ar krūts vēzi absorbēta no Lymphoseek^a

Aprēķinātā uzsūktā starojuma deva krūts vēža gadījumā, mGy/MBq	
Mērķa orgāns	Pieaugušie
smadzenes	0,0002
krūts (injekcijas vieta)	0,0897
žultspūšļa siena	0,0019
resnās zarnas apakšējās daļas siena	0,0007
tievās zarnas	0,0005
kuņģis	0,0010

resnās zarnas augšējās daļas siena	0,0007
nieres	0,0101
aknas	0,0018
plaušas	0,0020
muskuļi	0,0005
olnīcas	0,0101
sarkanās kaulu smadzenes	0,0007
kauli	0,0010
liesa	0,0015
sēklinieki	0,0027
tīmuss	0,0063
vairogdziedzeris	0,0048
urīnpūslis	0,0032
viss organisms (asinis) ^b	0,0011
Efektīvā deva (E) (vīriešiem, mSv/MBq)	0,01600
Efektīvā deva (E) (sievietēm, mSv/MBq)	0,01785

^a Aprēķināts izmantojot datus, kas iegūti 18 krūts vēža pacientiem veicot četras peritumorālas injekcijas ar Lymphoseek 4, 20 un 100mikrogramu devām.

^b Asinis attēlo kopējo ķermeņa ekspozīciju, nošķirti no citu orgānu un audu atsevišķiem mērījumiem.

2. tabula. Aprēķinātā deva, kas pacientiem ar melanomu uzsūkta no Lymphoseek^a

Aprēķinātā uzsūktā starojuma deva melanomas gadījumā, mGy/MBq	
Mērķa orgāns	Pieaugušie ar melanomu
smadzenes	0,0050
krūts (injekcijas vieta)	0,0427
žultspūšļa siena	0,0038
resnās zarnas apakšējās daļas siena	0,0031
tievās zarnas	0,0032
kuņģis	0,0030
resnās zarnas augšējās daļas siena	0,0031
nieres	0,0150
aknas	0,0050
plaušas	0,0032
muskuļi	0,0024
olnīcas	0,0162
sarkanās kaulu smadzenes	0,0027
kauli	0,0047
liesa	0,0032
sēklinieki	0,0056
tīmuss	0,0031
vairogdziedzeris	0,0025
urīnpūslis	0,0076
viss organisms (asinis) ^b	0,0030
Efektīvā deva (E) (vīriešiem, mSv/MBq)	0,01094
Efektīvā deva (E) (sievietēm, mSv/MBq)	0,01357

^a Aprēķināts izmantojot datus, kas iegūti 18 melanomas pacientiem, veicot četras intradermālas injekcijas ar Lymphoseek 4, 20 un 100 mikrogramu devām.

^b Asinis attēlo kopējo ķermeņa ekspozīciju, nošķirti no citu orgānu un audu atsevišķiem mērījumiem.

12. NORĀDĪJUMI PAR RADIOFARMACEITISKO ZĀĻU SAGATAVOŠANU

Starojuma drošums – darbs ar zālēm

Strādājot ar Lymphoseek, lietojiet ūdensnecaurīdīgus cimdus, efektīvus starojuma aizsargvairogus un ievērojiet atbilstošus drošuma pasākumus, lai novērstu nevajadzīgu radiācijas starojumu pacientam, profesionālajiem darbiniekiem, klīniskajam personālam un citām personām.

Radiofarmācijas preparātus drīkst izmantot tikai veselības aprūpes speciālisti, kuri ir īpaši apmācīti un pieredzējuši droši lietot un strādāt ar radionuklīdiem un kuru pieredzi un apmācību ir apstiprinājusi atbilstoša valsts aģentūra, kurai ir atļauts licencēt radionuklīdu lietošanu, vai šo speciālistu uzraudzībā.

Norādījumi tilmanocepta pulvera 50 mikrogramu flakona iezīmēšanai ar radioaktīvo izotopu tehnēciju Tc 99m

vispārīgi noteikumi

Komplekta flakona sastāvdaļas ir sterilas, apirogēnas un ir paredzētas tikai izmantošanai Lymphoseek pagatavošanā. Nesagatavota flakona saturu no komplekta nedrīkst tieši ievadīt pacientam.

Sagatavošanas un ievadīšanas laikā ievērojiet aseptikas procedūras.

Sagatavošanas un ievadīšanas laikā ievērojiet atbilstošus starojuma drošuma pasākumus. Darbā ar Lymphoseek, kas ir iezīmēts ar radioaktīvo izotopu, izmantojiet starojuma aizsargvairogu, lai novērstu ekspozīciju starojumam.

Lietojiet tikai eluātu no tehnēcija Tc 99m ģenerators, kas iepriekš ir 8 stundas eluēts. Lai iegūtu augstāko radioķīmisko tīrību, šķīdiniet ar svaigi eluētu tehnēcija Tc 99m ģenerators eluātu.

Tehnēcija Tc 99m iezīmēšanas reakcijas ir atkarīgas no alvas jonu uzturēšanas reducētā stāvoklī. Šī komplekta šķīdināšanai nedrīkst izmantot nātrija parhēnetāta (Tc 99m) injekcijas, kas satur oksidantus. Flakoni ir noslēgti slāpekļa atmosfērā; gaisa vai skābekļa iedarbība ir kaitīga flakona saturam un tādēļ flakonu nedrīkst atgaisot.

Lymphoseek, radioaktīvi iezīmēts injekciju šķīdums jāizlieto 6 stundu laikā pēc šķīduma pagatavošanas. Ievadīšanas laikā devai jāsaturs ne mazāk kā paredzēto Tc 99m līmeni operācijai tajā pašā dienā (18,5 MBq) vai nākamajā dienā veicama operācijai (74 MBq).

Injekcijas tilpuma noteikšana

Pacientam iespējams ievadīt Lymphoseek ar vienu vai vairākām injekcijām. Pirms sagatavošanas nosakiet plānoto injekciju metodi un dotajam pacientam izmantojamo injekciju skaitu. Katrai injekcijai sagatavojiet atsevišķu šļirci. Pamatojoties uz plānoto injekcijas šļirci skaitu un kopējo plānoto injekcijas tilpumu vienam pacientam, nosakiet (izmantojot 3. tabulu zemāk) atšķaidītā radioaktīvi iezīmētā Lymphoseek flakona tilpumu.

Ja sagatavošana tiek veikta atbilstoši instrukcijām un ievadīšana atbilstoši 3. tabulā norādītajai informācijai, katrā Lymphoseek flakonā pēc atšķaidīšanas un radioaktīvās iezīmēšanas ir jābūt 50 mikrogramiem zāļu ar papilddaudzumu. Lai pārbaudītu radioķīmisko tīrību un nodrošinātu, ka tiek ievadīti 50 mikrogrami tilmanocepta, papilddaudzums ir 12,5 mikrogrami. Visu flakona saturu nedrīkst ievadīt vienam pacientam. Radioaktīvi apzīmētās zāles ir jāizlieto 6 stundu laikā pēc sagatavošanas. Neizlietotās zāles ir jāiznīcina

3. tabula Lymphoseek injekcijas pēc injekcijas tilpuma

Vēlamais injekciju skaits	Kopējais injicējamais tilpums	Kopējais pagatavotā Lymphoseek flakona tilpums
1 x 0,1 ml injekcija	0,1 ml	0,125 ml
5 x 0,1 ml injekcijas vai 2 x 0,25 ml injekcijas vai 1 x 0,5 ml injekcija	0,5 ml	0,625 ml

5 x 0,2 ml injekcijas vai 4 x 0,25 ml injekcijas vai 2 x 0,5 ml injekcijas	1,0 ml	1,25 ml
--	--------	---------

Sagatavošanas veids

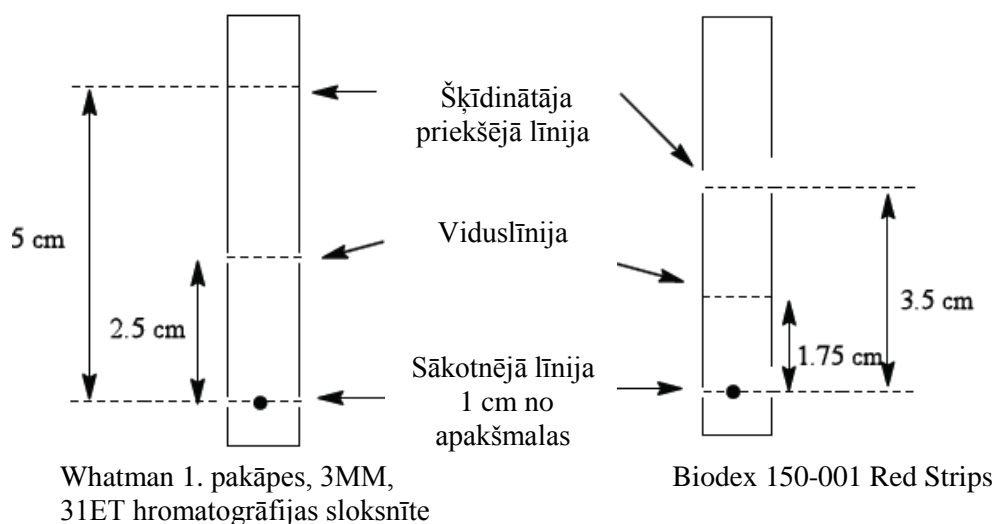
Ar radioaktīvo izotopu iezīmēta Lymphoseek šķidrums sagatavošana no komplekta tiek veikta, ievērojot turpmāk norādīto aseptisko procedūru.

- Pirms iezīmēšanas pārbaudiet vai tilmanocepta pulvera flakons nav bojāts. Nelietojiet, ja flakona veselums ir bojāts.
- Iezīmēšanai lietojiet nātrija paratehnetāta (Tc 99m) šķīdumu no tehnēcija Tc 99m ģenerators 8 stundu laikā pēc tā eluēšanas.
- Pirms iezīmēšanas vai tās laikā nedrīkst atgaisot tilmanocepta pulvera flakonu.
- Izmantojot sterilu šļirci, sterili iepildiet aptuveni 23,1 MBq vai 92,5 MBq nātrija paratehnetāta (Tc 99m) šķīduma 0,125 ml (ja atšķaidītā flakona tilpums ir 0,125 ml) vai aptuveni 0,5 ml (ja atšķaidītā flakona tilpums ir 0,625 ml vai 1,25 ml). Devas kalibratorā šļircei nosakiet tehnēcija Tc 99 aktivitāti.
- Pirms iezīmēšanas ar radioaktīvo daudzumu uz radioaktīvo zāļu flakona marķējuma paredzētajā vietā uzrakstiet radioaktivitātes daudzumu, atšķaidītā flakona tilpumu, datumu un laiku, derīguma termiņa beigu laiku un partijas numuru un piestipriniet to pie tilmanocepta pulvera flakona. Flakonu ievietojiet starojuma aizsargvairogā un starpsienu dezinficējiet ar spirtā samitrinātu salveti.
- Tilmanocepta pulvera flakonam aseptiski pievienojiet nātrija paratehnetāta (Tc 99m) šķīdumu (no darbības d augstāk). Neizvelkot adatu, atvelciet tādu pat tilpumu gāzes no tukšās telpas augšgalā. Nedrīkst atgaisot.
- Izņemiet adatu, lai sajauktu flakona saturu, apļojot viegli groziet to un paturiet istabas temperatūrā vismaz 15 minūtes.
- Pirms pacienta deva tiek iepildīta šļircē(-s), ar radioaktīvo izotopu iezīmētajām zālēm tilmanocepta pulvera flakonā, ja vajadzīgs, pievienojiet sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu, lai tilpums sasniegtu atšķaidītā flakona tilpumu — 0,125 ml, 0,625 ml vai 1,25 ml. Lai normalizētu spiedienu, atvelciet līdzvērtīgu daudzumu gāzes no tukšās telpas augšgalā.
- Izmantojot devas kalibratoru, ar radioaktīvo izotopu iezīmētajam flakonam nosakiet kopējo radioaktivitāti. Uz vairoga marķējuma, kas ir komplekta sastāvdaļa, uzrakstiet tehnēcija Tc 99m aktivitātes koncentrāciju, kopējo tilpumu, noteikšanas laiku un datumu, derīguma beigu laiku un partijas numuru. Marķējumu piestipriniet pie vairoga.
- Nosakiet ar radioaktīvo izotopu iezīmēto zāļu radioķīmisko tīrību saskaņā ar tālāk izklāstīto procedūru.
- Nepieciešamajā šļircē daudzumā ievielciet nepieciešamo ar radioaktīvo izotopu iezīmēto zāļu daudzumu. Devas kalibratorā izvērtējiet šļirci(-es). Uz šļirces marķējuma uzrakstiet radioaktivitātes daudzumu, noteikšanas datumu un laiku, tilpumu un derīguma beigu laiku (tas nedrīkst pārsniegt 6 stundas kopš sagatavošanas laika) un piestipriniet to pie šļirces(-ēm),
- Ar radioaktīvo izotopu iezīmētās zāles glabājiet vairogā. Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Izmantot līdz derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma.

Ar radioaktīvo izotopu iezīmētā Lymphoseek radioķīmiskās tīrības noteikšana

Ar radioaktīvo izotopu iezīmētā Lymphoseek radioķīmiskās tīrības noteikšana tiek veikta, izmantojot Tūlītēju plānas kārtiņas hromatogrāfiju (Instant Thin Layer Chromatography – ITLC) ar Whatman 1 pakāpes, 3MM, 31 ET Chr vai Biodex 150-001 Red Strips (celulozes hromatogrāfijas papīrs), kas jāveic saskaņā ar sekojošo procedūru.

- Uz hromatogrāfijas sloksnītēm ar zīmuli atzīmējiet sākotnējo, vidus un šķīdinātāja priekšējo līniju kā norādīts turpmāk.



- Uz hromatogrāfijas sloksnītes sākotnējās līnijas centra uzpiliniet mazu pilienu (3–10 mikrolitri) ar radioaktīvo izotopu iezīmētās zāles.
- Sloksnītes ievietojiet hromatogrāfijas kamerā, kurā kā attīstīšanas šķīdinātājs atrodas 1 ml acetona. Ļaujiet šķīdinātāja malai šķērsot šķīdinātāja priekšējo līniju (Whatman sloksnītēm 5 cm no apakšmalas un Biodex sloksnītei – 3,5 cm). Izņemiet sloksnīti no kameras, ļaujiet tai izžūt un pārgrieziet to uz pusēm. Katru sloksnītes pusi aprēķiniet atbilstošā radioaktivitātes skaitīšanas aparātā (devas kalibrators vai daudzkanālu analizators).
- Sekojoši aprēķiniet vidējo radioķīmiskās tīrības procentuālo vērtību (% RCP):

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{skaits (aktivitāte) apakšējā pusē}}{\text{skaits (aktivitāte) apakšējā pusē} + \text{skaits (aktivitāte) apakšējā pusē}} \times 100$$

- Ja radioķīmiskā tīrība ir mazāka nekā 90 %, ar radioaktīvo izotopu iezīmēto Lymphoseek ievadīt nedrīkst.

Attēlu iegūšana/sargmezglu kartēšana

Lietošanai pieaugušiem pacientiem ar krūts vēzi, melanomu vai mutes dobuma plakanšūnu karcinomu.

- Klīniskos pētījumos pacienti saņēma Lymphoseek līdz 30 stundām pirms operācijas. Lai noteiktu sargmezglus, kuros atrodas tehnēcijs Tc 99m, operācijas laikā tika lietots rokā turams gamma starojuma skaitītājs (jebkura rokās turama gamma starojuma noteikšanas zonde). Klīniskos pētījumos ar Lymphoseek pētnieki izmantoja sliekšņa likumu pozitīvai tehnēcija Tc 99m noteikšanai, kas tika aprēķināts izmantojot fona radioaktivitātes mērījumus plus trīs standarta novirzes no vidējā fona mērījuma līmeņa (t. i., “trīs sigma likums”, kas nodrošina par >99,7 % iespējamu atšķirību no fona) (skat. 4. tabulu). Fona mērījumi parasti tika noteikti audos vismaz 20 cm distāli no injekcijas vietas.

4. tabula Trīs sigma likuma sliekšņa piemērs

Fona mērījums ^a	Trīs sigma sliekšņa vērtība
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Vidējais no trim 2 sekunžu mērījumiem vai viens 10 sekunžu mērījums

- Visas limfātiskās sistēmas kartēšanas vielas izplatībai izmanto limfātiskās sistēmas sastāvdaļas. Sargmezglu attēlveidošana un noteikšana ar Lymphoseek ir atkarīga no tās specifiska molekulāra mērķa un saistīšanās ar retikuloendoteliālajām šūnām limfmezglos. Ja iepriekš veiktas plašas operācijas, starojuma vai metastāžu slimības dēļ limfātiskās sistēmas arhitektūra un funkcijas ir mainītas,

Lymphoseek lokalizācija limfmezglos var būt samazināta. Pamatojoties uz klīniskajiem pētījumiem, lokalizācijas daudzums (procentuālā vērtība no visiem pacientiem ar vismaz vienu karsto mezglu) un lokalizācijas pakāpe (vidējais karsto mezglu skaits vienam pacientam), kas tiek noteikti ar Lymphoseek, nav atkarīgi no radiofarmaceutisko zāļu injekcijas tehnikas. Lymphoseek lietošana ir paredzēta lai papildinātu palpāciju, vizuālu inspekciju un citas svarīgas ar limfmezglu lokācijas noteikšanu saistītas procedūras. Limfātiskā kartēšanu operācijas laikā ar gamma starojuma noteikšanu var sākt 15 minūtes pēc Lymphoseek injekcijas un 30 stundu laikā (operācijai, kas tiek veikta nākamajā dienā).

- Pēc Lymphoseek injekcijas var veikt ārēju gamma starojuma noteikšanas attēlveidošanu. Ieteicamais laiks attēlveidošanai pirms operācijas ir 15 minūtes pēc injekcijas, bet to var veikt arī 10 minūtes pēc injekcijas. Efektīvas attēlveidošanas procedūras pirms operācijas ir planāras gamma kameras scintigrāfija, SPECT un SPECT/DT. Lai gan šīs metodes papildina gamma starojuma zondēšanu operācijas laikā, šie iegūtie attēli nedrīkst aizvietot prasmīgu un rūpīgu zondēšanu operācijas laikā ar rokā turamu gamma starojuma noteikšanas zondi.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lymphoseek 50 mikrogramu komplekts radiofarmaceutiskā preparāta sagatavošanai
tilmanocept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 50 mikrogramus tilmanocepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Trehalozes dihidrāts

Glicīns (E640)

Nātrija askorbāts (E310)

Alvas hlorīda dihidrāts

Nātrija hidroksīds (E524)

Sālsskābe, atšķaidīta (E507)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Komplekts radiofarmaceutiskā preparāta sagatavošanai

1 flakons

5 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Šajā iepakojumā ir iekļautas pagatavošanas un radioaktīvās iezīmēšanas instrukcijas.

Injekcijām pēc radioaktīvās iezīmēšanas.

Intradermālai, subkutānai, intratumorālai vai peritumorālai lietošanai pēc iezīmēšanas ar nātrija pertehnetātu (^{99m}Tc).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

Ja šo ar radioaktīvo atomu iezīmēto šķīdumu uzglabā temperatūrā līdz 25°C, to var lietot 6 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/955/002 1 flakons
EU/1/14/955/001 5 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērijas numurs:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakona marķējums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lymphoseek 50 mikrogramu komplekts radiofarmaceutiska preparāta sagatavošanai
tilmanocept

2. LIETOŠANAS VEIDS

Injekcijai pēc iezīmēšanas ar nātrija pertehnetātu (^{99m}Tc).

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Ir iepildīts papilddaudzums.

Navidea

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pēc iezīmēšanas ar radioaktīvo jonu, jāpiestiprina vairoga marķējums.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lymphoseek 50 mikrogrami šķīdums injekcijām
technetium (^{99m}Tc) tilmanocept

Intradermālai, subkutānai, intratumorālai vai peritumorālai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Injekcijām

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Izmantojiet 6 stundu laikā pēc iezīmēšanas ar radioaktīvo jonu.

EXP: _____ Laiks/Datums

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Kopējā aktivitāte: _____ MBq

Kopējais tilpums: _____ ml

Kalibrācijas laiks: _____ Laiks/Datums

6. CITA

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Ir iepildīts papild daudzums.



B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lymphoseek 50 mikrogramu komplekts radiofarmaceutiska preparāta sagatavošanai tilmanocept

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam radiologam, kas pārraudzīs procedūru.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu radiologu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lymphoseek un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lymphoseek lietošanas
3. Kā lietot Lymphoseek
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lymphoseek
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lymphoseek un kādam nolūkam tās/to lieto

Šīs zāles lieto tikai diagnostikas vajadzībām pieaugušajiem. Tas nozīmē, ka tās tiek lietotas krūts vēža, melanomas un mutes dobuma vēža gadījumos, lai iegūtu vairāk informācijas par Jūsu slimību. Tā nav Jūsu slimības ārstēšana.

Pirms lietošanas tilmanoceptu saturošais pulveris flakonā ir jā sajauc ar radioaktīvu medikamentu, ko dēvē par nātrija pertehnetātu (satur ^{99m}Tc , lai iegūtu vielu, ko dēvē par tehnēciju (^{99m}Tc) tilmanoceptu.

Tā kā tehnēcija (^{99m}Tc) tilmanocepts satur nedaudz radioaktivitātes, tas pārbaužu laikā var ārstiem padarīt redzamas noteiktas ķermeņa daļas, lai noteiktu vai vēzis ir izplatījies uz vietām, ko dēvē par "limfmezgliem", kurus atrod netālu no audzējiem. Limfmezglus kas atrodas vistuvāk audzējam, dēvē par "sargmezgliem". Vēža šūnas vistīcāmāk ir izplatījušās uz šiem limfmezgliem. Ja Lymphoseek atrod sargmezglus, tos var izņemt un pārbaudīt vai tajos atrodas vēža šūnas. Lymphoseek atrod limfmezglus un to var noteikt, izmantojot īpašu kameru vai detektoru.

Lymphoseek lietošanas laikā notiek pakļaušana nelielam radioaktīvā starojuma daudzumam. Jūsu ārsts un ārsts radiologs būs apsvēruši, ka no procedūras ar radiofarmācijas līdzekli iegūtais klīniskais labums ir lielāks par iespējamo starojuma izraisīto risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Lymphoseek lietošanas

Nelietojiet Lymphoseek šādos gadījumos

Ja Jums ir alerģija pret tilmanoceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu vai jebkuru no ar radioaktīvo izotopu iezīmēto zāļu sastāvdaļām.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lymphoseek lietošanas konsultējieties ar ārstu radiologu:

- ja Jums ir bijušas jebkādas alerģiskas reakcijas (minētas 4. punktā) pēc iepriekšējas Lymphoseek lietošanas;
- ja Jums ir nieru vai aknu problēmas (nieru vai aknu slimība).

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav ieteicamas lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šajā vecuma grupā tās nav pētītas.

Citas zāles un Lymphoseek

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet ārstam radiologam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm un ārstniecības augu preparātiem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu radiologu.

Ja ir iespēja, ka Jūs varētu būt grūtniece vai ja Jums ir aizkavējušās mēnešreizes, vai ja barojat bērnu ar krūti, pirms Lymphoseek ievadīšanas informējiet ārstu radiologu.

Ja šaubāties, ir svarīgi konsultēties ar ārstu radiologu, kurš uzraudzīs procedūru.

Ja Jūs esat grūtniece, ārsts radiologs Jums ievadīs šīs zāles grūtniecības laikā tikai, ja sagaidāmais ieguvums atsvēr riskus.

Ja barojat bērnu ar krūti, 24 stundas pēc Lymphoseek ievadīšanas krūts piens ir jāizlej.

Lūdzu, vaicājiet ārstam radiologam, kad varat atsākt barošanu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Lymphoseek ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Jūsu ārsts un ārsts radiologs Jūs informēs kad ir droši pēc Jūsu operācijas vadīt transportlīdzekli.

Lymphoseek satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Lymphoseek

Šīs zāles ir paredzētas tikai lietošanai slimnīcā.

Radiofarmaceutisko preparātu lietošanu, rīkošanos ar tiem un to likvidēšanu nosaka stingri likumi. Lymphoseek tiks lietots tikai īpaši kontrolētās zonās. Ar šo preparātu rīkosies un to Jums ievadīs tikai cilvēki, kas ir apmācīti un kvalificēti to darīt drošā veidā. Šie cilvēki īpaši parūpēsies par to, lai preparāta lietošana būtu droša, un procesa gaitā informēs Jūs par savām darbībām

Ārsts radiologs, kas pārraudzīs procedūru, izlems cik daudz Lymphoseek lietot Jūsu gadījumā. Tas būs mazākais nepieciešamais daudzums, lai iegūtu vēlamo informāciju.

Pieaugušiem pacientiem parasti ieteicamās ievadāmās devas daudzuma diapazons ir no 18,5 līdz 74 MBq (megabekerels, mērvienība radioaktivitātes izteikšanai).

Devu var sadalīt mazākos daudzumos. Tas nozīmē, ka ārsts var zonā ap audzēju izdarīt vairākas injekcijas.

Pirms Lymphoseek ievadīšanas Jums ir

Jāievēro Jūsu ārsta vai ārsta radiologa instrukcijas.

Lymphoseek ievadīšana un procedūras veikšana

Lymphoseek tiek injicēts zem ādas, zem krūtsgala vai audzējā vai ap to. Vieta ir atkarīga no audzēja veida.

Lymphoseek tiek ievadīts dienu pirms procedūras vai tajā pat dienā.

Procedūras ilgums

Jūsu ārsts radiologs informēs Jūs par parasto procedūras ilgumu.

Ārsts radiologs izmantos īpašu kameru, lai atrastu Lymphoseek. Ķirurgs izmantos uzņemtus attēlus, lai redzētu kur atrodas sargmezgli. Vēl ķirurgs izmantos iekārtu, kas atrod ^{99m}Tc , kas ir daļa no zālēm. ^{99m}Tc ļauj ķirurgam noteikt vietu kur atrodas sargmezgli.

Kad sargmezgls tiek atrasts, ķirurgs to izgriež. Ja ir vairāki sargmezgli, tos visus izgriezīs. Sargmezgli tiek pārbaudīti, lai noteiktu vai tajos ir izplatījies vēzis.

Ko darīt pēc Lymphoseek saņemšanas

Ārsts radiologs informēs Jūs, ja pēc šo zāļu saņemšanas nepieciešams ievērot īpašu piesardzību. Ja Jums ir kādi jautājumi, jautājiet ārstam.

Ja esat saņēmis Lymphoseek vairāk nekā noteikts

Pārdozēšanas iespēja ir niecīga, jo Jūs saņemsiet īpaši mērītu Lymphoseek daudzumu, ko precīzi kontrolēs procedūru uzraugošais ārsts. Tomēr pārdozēšanas gadījumā saņemsiet atbilstošu ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam radiologam, kas uzraudzīs procedūru.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles var novērot turpmāk norādītās blakusparādības;

Retākas (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- kairinājums un sāpes injekcijas vietā (ieskatot krūti un ādu).
- sāpīga brūce, brūces atvēršanās vai šķidruma krāšanās operācijas vietā.
- slikta dūša vai reiboņi.
- neskaidra redze.
- apgrūtināta runa.
- galvassāpes.
- palielināta sirdsdarbības frekvence.
- bieža vai neatliekama vajadzība urinēt.
- siltuma sajūta, durstoša vai tirpstoša sajūta vai sāpes kādā no ekstremitātēm, kaklā vai žoklī.
- sarkšana.
- augsts kalcija līmenis asinīs.

Šis radiofarmācijas līdzeklis atbrīvos nelielu daudzumu jonizējošā starojuma, kas tiek saistīts ar vismazāko vēža un iedzimtu defektu iespējamu attīstību.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lymphoseek

Jums šīs zāles nav jāglabā. Šīs zāles tiek uzglabātas atbilstošās iestādes speciālista atbildībā. Radiofarmaceutisko preparātu uzglabāšanai jāatbilst valsts noteikumiem par radioaktīviem materiāliem.

Turpmāk norādītā informācija ir paredzēta tikai speciālistam.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc “Der. līdz”/“Exp.”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Šķīdums, kas iezīmēts ar radioaktīvo izotopu, ir stabils 6 stundas temperatūrā līdz 25°C.

Preparāts, kas apzīmēts ar radioaktīvo izotopu, ir tīrs, bezkrāsains šķīdums bez redzamām daļiņām. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt daļiņu nogulsnes un/vai krāsas izmaiņas.

Radiofarmaceutisko preparātu iznīcināšana ir jāveic saskaņā ar valsts noteikumiem saistībā ar radioaktīvajiem materiāliem. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lymphoseek satur

- Aktīvā viela ir tilmanocepts. Katrs flakons satur 50 mikrogramus tilmanocepta.
- Citas aktīvās vielas ir trehalozes dihidrāts, glicīns (E640), nātrijs askorbāts (E310), alvas hlorīda dihidrāts, nātrijs hidroksīds (E524) un sāļsskābe, atšķaidīta (E507).

Lymphoseek ārējais izskats un iepakojums

Pirms lietošanas pulveris flakonā ir jā sajauc ar citu medikamentu, ko dēvē par nātrijs pertehnetātu, lai iegūtu vielu, ko dēvē par tehnēcija Tc 99m tilmanoceptu.

Iepakojuma lielumi

Stikla flakoni tiek piegādāti kastē, kurā ir 1 vai 5 flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Pilns Lymphoseek zāļu apraksts ir pieejams kā noplēšama daļa drukātās zāļu lietošanas pamācības beigās, tās mērķis ir veselības aprūpes speciālistiem sniegt papildu zinātnisku un praktisku informāciju par šā radiofarmaceutiskā līdzekļa ievadīšanu un lietošanu.

Lūdzu, skatiet zāļu aprakstu (zāļu aprakstam ir jābūt iekļautam kastē).