

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lymphoseek 50 microgramas kit para preparação radiofarmacêutica

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 50 microgramas de tilmanocept.
O radionuclídeo não faz parte do kit.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Kit para preparação radiofarmacêutica.

O frasco para injetáveis contém um pó liofilizado estéril, apirogénico, de cor branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

O Lymphoseek radiomarcado é indicado para a realização de exames imagiológicos e a deteção intraoperatória de gânglios linfáticos sentinela que drenam um tumor primário em doentes adultos com cancro da mama, melanoma ou carcinoma de células escamosas localizado da cavidade oral.

Podem ser realizados exames imagiológicos externos e avaliação intraoperatória utilizando um dispositivo de deteção gama.

4.2. Posologia e modo de administração

A utilização deste medicamento é reservada ao ambiente hospitalar.

O medicamento só deve ser administrado por profissionais de saúde formados e com conhecimentos técnicos na realização e interpretação de procedimentos de mapeamento de gânglios linfáticos sentinela.

Posologia

A dose recomendada é de 50 microgramas de tilmanocept radiomarcado com tecnécio ^{99m}Tc a 18,5 MBq para cirurgia no próprio dia ou 74 MBq para cirurgia no dia seguinte. A dose de 50 microgramas não deve ser ajustada para diferentes pesos corporais. O volume total da injeção não deve exceder 50 microgramas de tilmanocept, com uma radioatividade total máxima de 74 MBq por dose.

O tempo mínimo recomendado para a obtenção de imagens é de 15 minutos após a injeção. O mapeamento linfático intraoperatório pode iniciar-se logo aos 15 minutos após a injeção.

Os doentes agendados para cirurgia no dia da injeção receberão 18,5 MBq de medicamento radiomarcado com tecnécio ^{99m}Tc . A administração deve ocorrer no prazo de 15 horas da hora prevista para a cirurgia e deteção intraoperatória.

Os doentes agendados para cirurgia no dia seguinte ao da injeção receberão 74 MBq de medicamento radiomarcado com tecnécio ^{99m}Tc . A administração deve ocorrer no prazo de 30 horas da hora prevista para a cirurgia e deteção intraoperatória.

Populações especiais

Compromisso hepático ou renal

É necessária uma análise cuidadosa da atividade a ser administrada nestes doentes, na medida em que é possível uma maior exposição à radiação. A dose de radiação para o doente não deve ultrapassar 2,28 mSv, mesmo sem qualquer eliminação observada na dose de 74 MBq.

Não foram realizados estudos exaustivos de determinação e ajuste da dose com o medicamento em populações normais e especiais. A farmacocinética do tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept em doentes com compromisso ou hepático ou renal não foi caracterizada (ver secção 5.2).

População idosa

Os doentes idosos com idade igual ou superior a 65 anos (32 %) foram avaliados em estudos clínicos; não foram identificados problemas de segurança. Não é recomendado qualquer ajuste da dose com base na idade.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Lymphoseek em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento tem de ser marcado radioativamente antes da administração ao doente. O medicamento radiomarcado é uma solução límpida, incolor e sem partículas visíveis.

Após a marcação radioativa, a administração pode ser efetuada por injeção intradérmica, subcutânea, intratumoral ou peritumoral.

No melanoma, a administração é intradérmica, em injeções únicas ou múltiplas divididas.

No cancro da mama, a administração é intradérmica, subareolar (em injeções únicas ou múltiplas divididas) ou peritumoral (múltiplas injeções divididas).

No carcinoma de células escamosas da cavidade oral, a administração é peritumoral (múltiplas injeções divididas).

Cada frasco para injetáveis de 50 microgramas contém um enchimento adicional para assegurar que podem ser fornecidos 50 microgramas de tilmanocept.. No entanto, é necessário que o frasco para injetáveis seja preparado de acordo com as instruções, utilizando uma alíquota de 50 microgramas para uma dose individual.

Os volumes individuais de injetável não devem exceder 0,5 ml ou ser inferiores a 0,1 ml. O volume total de injetável não deve ser superior a 1,0 ml e inferior a 0,1 ml. A diluição do medicamento em volumes superiores a 1,0 ml poderá afetar a disposição in vivo do Lymphoseek.

Para instruções de preparação e controlo da pureza radioquímica do radiofármaco, ver secção 12.

Para a preparação do doente, ver secção 4.4.

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a qualquer um dos componentes do produto radiomarcado.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Potencial de hipersensibilidade ou reações anafiláticas

Deve ser sempre considerada a possibilidade de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides graves potencialmente fatais.

Em caso de ocorrência de hipersensibilidade ou reações anafiláticas, a administração do medicamento deve ser interrompida imediatamente, e iniciado tratamento intravenoso, caso seja necessário. Para permitir uma ação imediata em situações de emergência, devem estar imediatamente disponíveis medicamentos e equipamentos necessários, tais como tubo endotraqueal e ventilador.

Justificação individual da relação risco-benefício

Em cada doente, a exposição à radiação deve ser justificada pelo benefício provável. A atividade administrada deve, em todos os casos, ser tão baixa quanto razoavelmente possível para a obtenção das informações de diagnóstico necessárias.

Compromisso hepático e renal

É necessária uma análise cuidadosa da relação benefício-risco nestes doentes, uma vez que é possível um aumento da exposição à radiação. A dose de radiação estimada para o doente não deve ultrapassar 2,28 mSv, mesmo sem qualquer eliminação observada na dose de 74 MBq (ver secção 4.2).

Preparação do doente

O doente deve estar bem hidratado antes do início do exame, e a eliminação frequente de urina durante as primeiras horas após o exame reduzirá a exposição do doente à radiação.

Advertências específicas

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente «livre de sódio».

Para precauções relativas aos perigos para o ambiente, ver secção 6.6.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

A adição de grandes volumes de agentes traçadores ou outros agentes injetáveis temporal ou anatomicamente próximos do Lymphoseek poderá afetar a disposição in vivo do Lymphoseek. Não devem ser injetados agentes traçadores adicionais no prazo de 30 minutos após a administração do Lymphoseek.

Não foram realizados estudos de interação.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Quando se pretende proceder à administração de radiofármacos a uma mulher com potencial para engravidar, é importante determinar se a mulher em causa está ou não grávida. Qualquer mulher que apresente um atraso na menstruação deve ser considerada grávida, até prova em contrário. Em caso de dúvida acerca de uma potencial gravidez (se a mulher apresentar um atraso na menstruação, se a menstruação for muito irregular, etc.), devem ser disponibilizadas à doente técnicas alternativas que não envolvam radiação ionizante (caso existam).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Lymphoseek em mulheres grávidas é inexistente. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em animais, e não se sabe se o Lymphoseek pode efeitos nefastos sobre o feto quando administrado a mulheres grávidas.

Os procedimentos com radionuclídeos realizados em mulheres grávidas também implicam uma dose de radiação para o feto. Por conseguinte, apenas devem ser realizados exames complementares de diagnóstico essenciais durante a gravidez quando o benefício provável exceder em muito o risco incorrido pela mãe e pelo feto

Amamentação

Desconhece-se se o tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept é excretado no leite humano.

Antes da administração de radiofármacos a uma mulher a amamentar, deve ser considerada a possibilidade de adiamento da administração do radionuclídeo até a mãe deixar de amamentar, sendo ainda necessário escolher os radiofármacos mais apropriados, tendo em conta a secreção da atividade no leite materno. Se a administração for considerada necessária, a amamentação deve ser interrompida durante 24 horas após a injeção e o leite materno recolhido eliminado.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais com o Lymphoseek.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lymphoseek sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos e desprezáveis.

4.8. Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos com 553 doentes, as reações adversas mais frequentes foram:

- irritação no local da injeção (0,7 %; 4 em 553 doentes)
- dor no local da injeção (0,2 %; 1 em 553 doentes)

Outras reações adversas foram pouco frequentes, de gravidade ligeira e de curta duração.

Lista das reações adversas em tabela

Os ensaios clínicos avaliaram a incidência das reações adversas listadas abaixo em 553 indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos que receberam o Lymphoseek. Estas reações estiveram temporalmente relacionadas com a administração do Lymphoseek e podem ser causadas por outros medicamentos administrados a doentes ou procedimentos cirúrgicos.

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejados são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistemas de órgãos (SOC)	Reação adversa a medicamento (RAM)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes: Hipercalcemia
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes: Afasia, tonturas, dor de cabeça, parestesia
Afeções oculares	Pouco frequentes: Visão turva
Cardiopatias	Pouco frequentes: Taquicardia sinusal
Vasculopatias	Pouco frequentes: Eritema
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes: Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes: Irritação cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes: Dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dor cervical, dor no maxilar
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes: Urgência na micção, polaquiúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes: Dor mamária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes: Irritação no local da injeção, dor no local da injeção, sensação de calor
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes: Dor no local da incisão, seroma, deiscência da ferida

A exposição a radiação ionizante está associada à indução de neoplasias e ao potencial de desenvolvimento de defeitos hereditários. Considerando que a dose eficaz num adulto (70 kg) é de 1,32 mSv quando se administra a atividade máxima recomendada de 74 MBq, é de prever uma baixa probabilidade de ocorrência de reações adversas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9. Sobredosagem

A quantidade total de injetável não deve exceder 50 microgramas de tilmanocept, com uma radioatividade máxima total de 74 MBq por dose. É improvável a ocorrência de sobredosagem aguda ou crónica, dada a quantidade total de injetável.

Não se observaram consequências clínicas em níveis de dose equivalentes a 3,7 vezes a dose recomendada do Lymphoseek em seres humanos, ou a 390 vezes a exposição humana prevista ao tilmanocept em animais.

No caso da administração de uma sobredosagem de radiação com o tilmanocept, a dose absorvida pelo doente deve ser reduzida, sempre que possível, aumentando a eliminação do radionuclídeo pelo organismo por meio de micção frequente ou por diurese forçada e esvaziamento frequente da bexiga.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: radiofármaco de diagnóstico, detecção de tumores, Código ATC: V09IA09.

Mecanismo de ação

O Lymphoseek é um radiofármaco específico para recetores que é concebido para percorrer rapidamente os vasos linfáticos. Biodireciona-se, acumula-se e fica retido nos gânglios linfáticos principais, preditivos e drenantes (gânglios linfáticos sentinela). O princípio ativo, o tilmanocept, liga-se especificamente a proteínas recetoras de ligação da manose (CD206), que residem na superfície dos macrófagos e das células dendríticas. Os macrófagos estão presentes em concentrações elevadas nos gânglios linfáticos.

O tilmanocept é uma macromolécula composta por várias unidades de ácido dietilenotriamino-pentoacético (DTPA) e manose, cada uma sinteticamente ligada a uma estrutura base de dextrano 10 kDa. A manose funciona como substrato para o recetor, e o DTPA serve como agente quelante para a marcação com o tecnécio ^{99m}Tc . O diâmetro médio do tilmanocept é de 7 nm, e este pequeno tamanho molecular permite uma passagem melhorada para o interior dos canais linfáticos, o que resulta numa depuração rápida e consistente do local de injeção.

Após a reconstituição e a marcação, o Lymphoseek destina-se a ser injetado na proximidade imediata do tumor e utilizado em imagiologia pré-operatória com detecção gama, em conjunto com uma câmara de raios gama estacionária (cintigrafia), tomografia computadorizada de emissão de fótons simples (SPECT), ou SPECT /SPECT com tomografia computadorizada/TC, e/ou de forma intraoperatória, em conjunto com uma sonda de detecção gama, para localização dos gânglios linfáticos sentinela na via linfática de drenagem do tumor.

Em estudos *in vitro*, o tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept apresentou uma ligação específica e forte aos recetores CD206 humanos com uma afinidade ao local de ligação principal de $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. Em estudos clínicos de Fase 1, aproximadamente 0,5 a 1,8 % da dose acumula-se nos gânglios linfáticos de drenagem, através de ligação específica, após 30 minutos. A ligação ao tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept é independente do tipo ou gravidade do tumor.

Eficácia clínica

Em estudos clínicos de Fase 3, o tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept foi detetável em gânglios linfáticos sentinela no prazo de 10 minutos. Na análise de exames imagiológicos por fonte gama externa, demonstrou-se que o tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept ligado é retido nos mesmos gânglios linfáticos de drenagem por um período máximo de 30 horas. A linfocintigrafia pré-operatória foi realizada em 100% de doentes com melanoma, 100 % de doentes com carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço e 82 % de doentes com cancro da mama. A taxa de concordância global entre a localização dos gânglios linfáticos (determinada por detecção de radioatividade) na linfocintigrafia pré-operatória e o levantamento intraoperatório dos gânglios linfáticos foi de 97,8 % para todos os doentes.

Em estudos clínicos de Fase 3 em doentes com cancro da mama mapeado com tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept e corante vital azul, o tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept localizou-se em 99,91 % das doentes, com uma média de 2,08 gânglios linfáticos sentinela localizados por doente, por meta-análises de efeitos fixos. Estas taxas foram significativamente superiores ($p < 0,0001$), quando comparadas com uma meta-análise de efeitos aleatórios de taxas de localização extraída da literatura publicada para agentes coloidais de mapeamento linfático, conforme utilizado na prática clínica europeia. Numa meta-análise de efeitos fixos de dois estudos de Fase 3, o tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept localizou-se em 99,99 % dos gânglios linfáticos excisados marcados a azul por um corante vital azul (concordância). Por outro lado, o corante vital azul localizou-se em 66,96% dos gânglios linfáticos excisados detetados pelo tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept (concordância reversa).

Em estudos clínicos de Fase 3 em doentes com melanoma mapeado com tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept e corante vital azul, o tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept localizou-se em 99,89 % dos doentes, com uma média de

2,30 gânglios linfáticos sentinela localizados por doente, por meta-análises de efeitos fixos. Estas taxas foram significativamente superiores ($p < 0,0001$), quando comparadas com uma meta-análise de efeitos aleatórios de taxas de localização extraída da literatura publicada para agentes coloidais de mapeamento linfático, conforme utilizado na prática clínica europeia. Numa meta-análise de efeitos fixos de dois estudos de Fase 3, o tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept localizou-se em 99,99 % dos gânglios linfáticos excisados marcados a azul por um corante vital azul (concordância). Por outro lado, o corante vital azul localizou-se em 63,50 % dos gânglios linfáticos excisados detetados pelo tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept (concordância reversa).

Num estudo clínico de Fase 3 em doentes com carcinoma de células escamosas intraoral ou cutâneo, o tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept localizou gânglios linfáticos sentinela em 97,59 % dos doentes submetidos a uma avaliação dos gânglios linfáticos. Relativamente ao estado patológico do conjunto de gânglios linfáticos provenientes de uma dissecação completa dos gânglios linfáticos, o tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept localizou-se corretamente em gânglios linfáticos sentinela preditivos de conterem tumores metastáticos em 38 de um total de 39 doentes, com uma taxa de falsos negativos de 2,56 %. A precisão geral do tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept na identificação de doentes verdadeiros positivos e verdadeiros negativos relativamente à patologia nos gânglios linfáticos localizados foi de 98,80 %.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o Lymphoseek em um ou mais subgrupos da população pediátrica para visualização da drenagem linfática de tumores malignos sólidos para fins de diagnóstico (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Foram realizados dois ensaios clínicos de Fase 1 em doentes com cancro da mama e um estudo de Fase 1 em doentes com melanoma. O objetivo dos estudos incluiu a avaliação radiofarmacocinética do Lymphoseek.

Distribuição

Num estudo de Fase 1 em doentes com cancro da mama, o Lymphoseek, em todas as três doses testadas (4, 20, e 100 microgramas), apresentou uma depuração rápida do local da injeção (constantes da taxa de eliminação no intervalo de 0,222/h a 0,278/h). A captação de tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept ao nível do gânglio sentinela principal aumentou de forma dependente da dose ($p = 0,009$): A injeção do Lymphoseek a 4, 20 e 100 microgramas produziu níveis de tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept no gânglio sentinela principal (L_{SN}) de $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol, e $10,58 \pm 8,43$ pmol, respetivamente. A percentagem-de-dose injetada que atingiu o gânglio sentinela principal ($\%ID_{SN}$) foi de $0,05 \pm 0,10\%$, $0,52 \pm 0,38\%$, $0,21 \pm 0,17\%$ nos grupos de dose de 4, 20 e 100 microgramas de Lymphoseek, respetivamente. A $\%ID$ plasmática por grama para dois níveis de dose atingiu um pico às 4 horas; os valores médios para as doses de 4 e 100 microgramas foram de $0,0090 \%/g \pm 0,0048 \%/g$ e $0,0039 \%/g \pm 0,0046 \%/g$, respetivamente. A dose de 20 microgramas atingiu um pico às 2,5 horas, com uma $\%ID/g$ média de $0,0023 \%/g \pm 0,0005 \%/g$.

No segundo estudo de Fase 1 em doentes com cancro da mama injetados com 20 microgramas de Lymphoseek, a constante média da taxa de eliminação do tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept foi de 0,299/h e a semivida do fármaco no local da injeção foi de 2,6 h. A $\%ID_{SN}$ foi de $1,68\% \pm 1,22\%$ no grupo com um período de 3 horas entre a injeção-e a-cirurgia e de $1,81\% \pm 2,19\%$ no grupo com um período de 16 horas entre a injeção de Lymphoseek -e a-cirurgia.

No estudo de Fase 1 em doentes com melanoma, o Lymphoseek, em todas as três doses testadas (20, 100 e 200 microgramas), foi depurado do local da injeção com constantes da taxa de eliminação entre 0,227/h e 0,396/h, resultando numa semivida do fármaco no local da injeção de 1,75 a 3,05 h. A captação de tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept ao nível do gânglio sentinela principal aumentou de forma dependente da dose: A injeção do Lymphoseek a 20, 100 e 200 microgramas produziu níveis de tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept no L_{SN} de $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol e $58,2 \pm 41,2$ pmol, respetivamente. A $\%ID_{SN}$ captada para o gânglio linfático principal foi de 0,50 % para a dose de 20 microgramas, 0,35 % para a dose de 100 microgramas,

0,58% para a dose de 200 microgramas de Lymphoseek. A %ID plasmática por grama para dois níveis de dose atingiu um pico aos 15 minutos; os valores médios para as doses de 20 e 200 microgramas foram de 0,0104 %/g \pm 0,0135 %/g e 0,0065 %/g \pm 0,0082 %/g, respetivamente. A dose de 100 microgramas atingiu um pico à 1 e às 2 horas, com uma %ID/g média de 0,0018 %/g \pm 0,001 %/g em cada ponto temporal.

Eliminação

O tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept é eliminado principalmente através dos rins. O metabolismo do tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept não foi investigado experimentalmente. O tilmanocept pode ser metabolizado no fígado e convertido nas suas moléculas componentes, a saber, dextrano (que é excretado por via renal e/ou adicionalmente metabolizado em glucose), manose (um açúcar endógeno) e ácido dietilenotriamino-pentoacético (que é excretado por via renal). Como sucede com todos os metabolitos em geral, especialmente aqueles em que o fígado desempenha um papel significativo na eliminação, é também provável a ocorrência de alguma eliminação biliar do tecnécio ^{99m}Tc tilmanocept.

A %ID para fígado, rins e bexiga, conforme calculada a partir de exames de corpo inteiro a doentes com cancro da mama 1, 2,5 e 12 horas após a administração, ficou abaixo de 2,6 % em todos os tempos (todas as doses combinadas). A %ID para fígado, rins e bexiga, conforme calculada a partir de exames de corpo inteiro a doentes com melanoma 1 e 12 horas após a administração, variou entre 1,1 % e 3,1 % à 1 hora, tendo todos diminuído para menos de 1 % às 12 horas.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose aguda e repetida e genotoxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Trealose di-hidratada
Glicina (E640)
Ascorbato de sódio (E301)
Cloreto de estanho di-hidratado (E512)
Hidróxido de sódio (E524)
Ácido clorídrico, diluído (E507)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6 e 12.

6.3. Prazo de validade

Frasco para injetáveis não aberto
18 meses.

Após a marcação radioativa

6 horas. Não conservar acima de 25 °C. Conservar utilizando a blindagem apropriada contra a radiação.

Do ponto vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador

6.4. Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

Conservar o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após a marcação radioativa, ver secção 6.3.

A conservação dos radiofármacos deve fazer-se de acordo com os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro de tipo I de 8 ml com uma rolha de borracha de butilo com um selo destacável. Cada frasco para injetáveis contém 50 microgramas de tilmanocept.

Embalagem com 1 e 5 frascos para injetáveis.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Advertência geral

Os radiofármacos só devem ser recebidos, utilizados e administrados por pessoas autorizadas, em ambientes clínicos designados. A sua receção, armazenamento, utilização, transferência e eliminação estão sujeitos aos regulamentos e/ou licenças adequados da organização oficial competente.

Os radiofármacos devem ser preparados de forma a satisfazerem os requisitos tanto de segurança de radiação, como de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções assépticas adequadas.

O conteúdo do frasco para injetáveis destina-se apenas a ser utilizado na preparação e marcação radioativa do Lymphoseek, não devendo ser administrado diretamente ao doente sem antes ser sujeito ao procedimento de preparação. Cada frasco para injetáveis de 50 microgramas contém um enchimento adicional para assegurar que podem ser fornecidos 50 microgramas de tilmanocept. No entanto, é necessário que o frasco para injetáveis seja preparado de acordo com as instruções, utilizando uma alíquota de 50 microgramas para uma dose individual; qualquer material restante deve ser eliminado após a reconstituição e utilização, ver secção 12.

Para obter instruções acerca da reconstituição e marcação radioativa do medicamento antes da administração, ver secção 12. O medicamento radiomarcado é uma solução límpida, incolor e sem partículas visíveis.

Se, em algum momento da preparação deste medicamento, a integridade deste frasco para injetáveis for comprometida, o mesmo não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser levados a cabo de uma forma que minimize o risco de contaminação do medicamento e irradiação dos operadores. É obrigatória uma blindagem adequada.

O conteúdo do kit antes da preparação extemporânea não é radioativo. No entanto, depois da adição do pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio, a blindagem adequada da preparação final tem de ser mantida.

A administração de radiofármacos cria riscos para outras pessoas, derivados da radiação externa ou contaminação decorrente de derrames de urina, vômito, etc. Têm de ser tomadas precauções de proteção contra a radiação, de acordo com os regulamentos nacionais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2014
Data da última renovação: 16 de setembro 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11. DOSIMETRIA

O tecnécio (^{99m}Tc) é produzido utilizando um gerador ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) e desintegra-se com a emissão de radiação gama com uma energia média de 140 keV e uma semivida de 6,02 horas em tecnécio (^{99m}Tc) que, devido à sua semivida longa de $2,13 \times 10^5$ anos, pode ser considerado como quase estável.

A dose de radiação estimada para alguns órgãos baseia-se no homem de referência MIRD e nos valores MIRD S, e foi calculada a partir de dados biológicos de captação nos órgãos e de depuração no sangue.

As doses de radiação para órgãos e tecidos de um doente médio (70 kg), por MBq de Lymphoseek radiomarcado, são mostradas na Tabela 1 e Tabela 2.

Tabela 1. Dose absorvida estimada do Lymphoseek em doentes com cancro da mama^a

Dose de radiação absorvida estimada para o cancro da mama, mGy/MBq	
Órgão-alvo	Adultos
cérebro	0,0002
mama (local da injeção)	0,0897
parede da vesícula biliar	0,0019
parede inferior do intestino grosso	0,0007
intestino delgado	0,0005
estômago	0,0010
parede superior do intestino grosso	0,0007
rim	0,0101
fígado	0,0018
pulmões	0,0020
músculos	0,0005
ovários	0,0101
medula vermelha	0,0007
osso	0,0010
baço	0,0015

testículos	0,0027
timo	0,0063
tiroide	0,0048
bexiga	0,0032
corpo total (sangue) ^b	0,0011
Dose eficaz (E) (homens, mSv/MBq)	0,01600
Dose eficaz (E) (mulheres, mSv/MBq)	0,01785

^a Calculada a partir de dados de 18 doentes com cancro da mama que receberam quatro injeções peritumorais com doses de 4, 20, e 100 microgramas de Lymphoseek.

^b O sangue representa a exposição do corpo total segregada de medições independentes de outros órgãos e tecidos.

Tabela 2. Dose absorvida estimada do Lymphoseek em doentes com melanoma^a

Dose de radiação absorvida estimada para o melanoma, mGy/MBq	
Órgão-alvo	Adultos com melanoma
cérebro	0,0050
mama (local da injeção)	0,0427
parede da vesícula biliar	0,0038
parede inferior do intestino grosso	0,0031
intestino delgado	0,0032
estômago	0,0030
parede superior do intestino grosso	0,0031
rim	0,0150
fígado	0,0050
pulmões	0,0032
músculos	0,0024
ovários	0,0162
medula vermelha	0,0027
osso	0,0047
baço	0,0032
testículos	0,0056
timo	0,0031
tiroide	0,0025
bexiga	0,0076
corpo total (sangue) ^b	0,0030
Dose eficaz (E) (homens, mSv/MBq)	0,01094
Dose eficaz (E) (mulheres, mSv/MBq)	0,01357

^a Calculada a partir de dados de 18 doentes com melanoma que receberam quatro injeções intradérmicas com doses de 20, 100 e 200 microgramas de Lymphoseek.

^b O sangue representa a exposição do corpo total segregada de medições independentes de outros órgãos e tecidos.

12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Segurança de radiação - manuseamento dos medicamentos

Utilize luvas impermeáveis, blindagem eficaz contra radiações e medidas de segurança adequadas ao manusear o Lymphoseek, para evitar a exposição desnecessária à radiação do doente, funcionários, pessoal clínico, e outras pessoas.

Os radiofármacos devem ser utilizados por ou sob o controlo de profissionais de saúde devidamente qualificados por formação e experiência específicas na utilização e manuseamento seguros de radionuclídeos, e cuja experiência e formação foram aprovadas pelo órgão governamental competente autorizado a licenciar o uso de radionuclídeos.

Instruções para a marcação radioativa de tilmanocept pó 50 microgramas frasco para injetáveis com tecnécio ^{99m}Tc considerações práticas

Os componentes do frasco para injetáveis do kit são estéreis, apirogénicos e destinam-se exclusivamente para uso na preparação do Lymphoseek. Não administre os componentes não preparados do frasco para injetáveis do kit diretamente a um doente.

Siga os procedimentos de assepsia durante a preparação e administração.

Siga as precauções de segurança de radiação adequadas durante a preparação e administração. Utilize blindagem contra radioações para o Lymphoseek radiomarcado de modo a evitar exposição à radiação.

Utilize apenas eluído do gerador de tecnécio ^{99m}Tc que foi previamente eluído no prazo de 8 horas. Para a mais alta pureza radioquímica, reconstitua com eluído do gerador de tecnécio ^{99m}Tc recém-eluído.

As reações de marcação do tecnécio ^{99m}Tc dependem da manutenção do ião de estanho no estado reduzido. O pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio injetável que contém oxidantes não deve ser utilizado para reconstituir este kit. Os frascos para injetáveis são selados com azoto; o ar ou o oxigénio são prejudiciais para o conteúdo do frasco para injetáveis, pelo que o frasco para injetáveis não deve ser ventilado.

O Lymphoseek, solução injetável radiomarcada, deve ser utilizado no prazo de 6 horas após a reconstituição. A dose deve conter não menos do que o nível pretendido de radioatividade do ^{99m}Tc para cirurgia no mesmo dia (18,5 MBq) ou cirurgia no dia seguinte (74 MBq), no momento da administração.

Determinação dos volumes de injetável

O Lymphoseek pode ser administrado a um doente como uma única injeção ou como injeções múltiplas. Antes da preparação, determine a técnica de injeção planeada e o número de injeções que irão ser utilizadas para um determinado doente. Prepare uma seringa separada para cada injeção. Com base no número planeado de seringas para injeção e no volume de injetável total planeado por doente, determine (a partir da Tabela 3 abaixo) o volume do frasco para injetáveis reconstituído do Lymphoseek radioamarcado.

Cada frasco para injetáveis do Lymphoseek, uma vez reconstituído e radiomarcado, conterà 50 microgramas de medicamento com um enchimento adicional, quando preparado de acordo com as instruções e administrado conforme indicado na Tabela 3. O enchimento adicional é de 12,5 microgramas para permitir o teste de pureza radioquímica e para assegurar que podem ser fornecidos 50 microgramas de tilmanocept. O conteúdo total do frasco para injetáveis não deve ser administrado a um único doente. O medicamento radiomarcado destina-se a ser utilizado no prazo de 6 horas a contar da preparação. Descarte o medicamento não utilizado.

Tabela 3: Injeções de Lymphoseek por volume de injetável

Número pretendido de injeções	Volume total a ser injetado	Volume total de reconstituição do frasco para injetáveis do Lymphoseek
1 injeção de 0,1 ml	0,1 ml	0,125 ml
5 injeções de 0,1 ml, ou 2 injeções de 0,25 ml, ou 1 injeção de 0,5 ml	0,5 ml	0,625 ml
5 injeções de 0,2 ml, ou 4 injeções de 0,25 ml, ou 2 injeções de 0,5 ml	1,0 ml	1,25 ml

Método de preparação

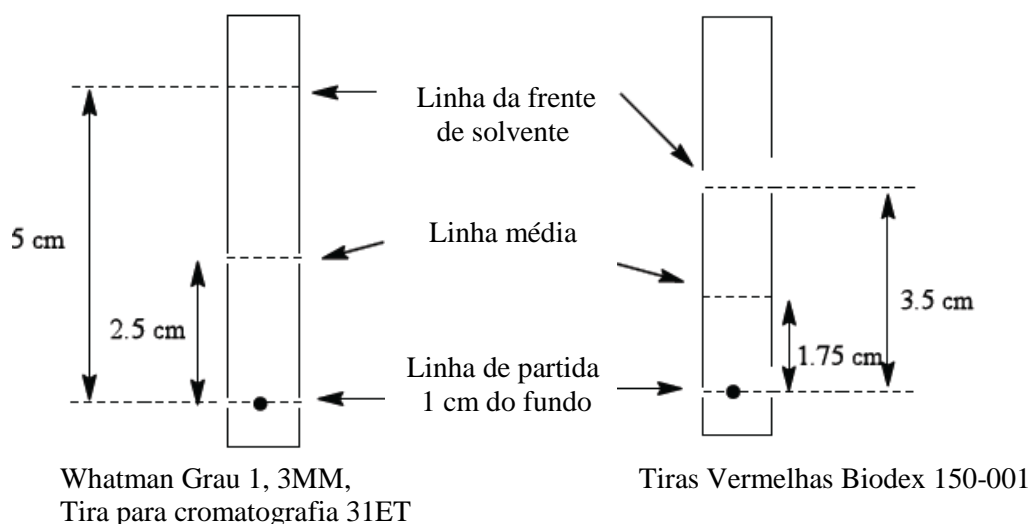
A preparação da solução injetável de Lymphoseek radiomarcado a partir do kit é feita através do seguinte procedimento asséptico:

- a. Antes da marcação radioativa, inspecione o frasco para injetáveis de tilmanocept pó, para a detecção de eventuais danos. Não utilize se a integridade do frasco para injetáveis parecer comprometida.
- b. Para a marcação radioativa, utilize uma solução de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio a partir de um gerador de tecnécio ^{99m}Tc no prazo de 8 horas da sua eluição.
- c. Não ventile o frasco para injetáveis de tilmanocept pó antes ou durante a marcação radioativa.
- d. Com uma seringa estéril, extraia de forma asséptica aproximadamente 23,1 MBq ou 92,5 MBq de solução de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio num volume de cerca de 0,125 ml (para 0,125 ml de volume do frasco para injetáveis reconstituído) ou de cerca de 0,5 ml (para 0,625 ml ou 1,25 ml de volume do frasco para injetáveis reconstituído). Proceda ao ensaio da seringa para a atividade de tecnécio ^{99m}Tc num calibrador de doses.
- e. Antes da marcação radioativa, anote a quantidade de radioatividade, o volume do frasco para injetáveis reconstituído, a data e hora, o prazo de validade e o número de lote no espaço providenciado no rótulo do frasco para injetáveis do medicamento radioativo e afixe-o no frasco para injetáveis de tilmanocept pó. Coloque o frasco para injetáveis numa blindagem de radiação e higienize o septo com álcool.
- f. Adicione assepticamente a solução de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio (do passo d, acima) ao frasco para injetáveis de tilmanocept pó. Sem retirar a agulha, extraia um volume igual de gás do espaço interior. Não ventile.
- g. Remova a agulha, agite cuidadosamente o frasco para injetáveis para misturar o conteúdo e, em seguida, deixe descansar à temperatura ambiente por pelo menos 15 minutos.
- h. Adicione assepticamente uma solução estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) para injetável, se necessário, ao medicamento radiomarcado no frasco de tilmanocept pó para perfazer o volume até ao volume do frasco para injetáveis reconstituído de 0,125 ml, 0,625 ml ou 1,25 ml, antes de carregar a dose para o doente na(s) seringa(s). Para normalizar a pressão, retire um volume igual de gás do espaço interior.
- i. Proceda ao ensaio do frasco para injetáveis radiomarcado para a radioatividade total utilizando um calibrador de doses. Anote a concentração de atividade do tecnécio ^{99m}Tc , o volume total, a hora e data do ensaio, o prazo de validade e número de lote no rótulo da blindagem fornecido com o kit. Coloque o rótulo na blindagem.
- j. Determine a pureza radioquímica do medicamento radiomarcado, conforme descrito abaixo.
- k. Retire o volume necessário do medicamento radiomarcado para o número necessário de seringas. Proceda ao ensaio da(s) seringa(s) num calibrador de doses. Anote a quantidade de radioatividade, data e hora do ensaio, o volume e o prazo de validade (que não deve ultrapassar as 6 horas após a preparação) num rótulo da seringa e afixe-o na(s) seringa(s).
- l. Conserve o medicamento radiomarcado num recipiente blindado. Não conservar acima de 25 °C. Utilize dentro do prazo de validade no rótulo.

Determinação da pureza radioquímica de Lymphoseek radiomarcado

Determine a pureza radioquímica do Lymphoseek radiomarcado por Cromatografia de Camada Fina Instantânea (ITLC) usando Whatman Grau 1, 3 MM, 31ET Chr ou Tiras Vermelhas Biodex 150-001 (papel de filtro para cromatografia), utilizando o seguinte método:

- a. Marque a tira cromatográfica para as linhas de partida, média e de frente de solvente com um lápis, conforme mostrado abaixo:



- Aplique uma pequena gota (3-10 microlitros) do medicamento radiomarcado no centro da tira cromatográfica da linha de partida.
- Coloque a tira dentro de uma câmara de cromatografia contendo 1 ml de acetona como solvente de desenvolvimento. Deixe que o solvente migre para a linha da frente de solvente (a 5 cm do fundo das tiras Whatman e 3,5 cm no caso da tira Biodex). Retire a tira da câmara, deixe-a secar e corte-a ao meio. Conte cada metade da tira com um aparelho de contagem de radioatividade adequado (calibrador de doses ou analisador multicanais).
- Calcule a percentagem de pureza radioquímica (% RCP) da seguinte forma:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Contagens (atividade) na metade inferior}}{\text{Contagens (atividade) na metade inferior} + \text{Contagens (atividade) na metade superior}} \times 100$$

- Não utilize o Lymphoseek radiomarcado se a pureza radioquímica for inferior a 90%.

Aquisição de imagens /mapeamento dos gânglios linfáticos sentinela

Cancro da mama, melanoma e carcinoma de células escamosas da cavidade oral - aplicações em adultos:

- Em estudos clínicos, os doentes receberam Lymphoseek até 30 horas antes da cirurgia. Um contador gama portátil (representado por qualquer sonda portátil de deteção gama) foi utilizado no intraoperatório para identificar gânglios linfáticos sentinela localizados com tecnécio ^{99m}Tc. Em estudos clínicos com o Lymphoseek, investigadores empregaram uma regra de limite para localização positiva de tecnécio ^{99m}Tc, que foi estimada utilizando as contagens de fundo da radioatividade mais três desvios padrão do nível médio de contagem de fundo (ou seja, a regra de três-sigma, que representa > 99,7 % de diferença provável) [ver Tabela 4]. As contagens de fundo eram normalmente determinadas a partir de tecido pelo menos 20 centímetros distais do local da injeção.

Tabela 4: Exemplo do limite da regra três-sigma

Contagem de fundo ^a	Valor do limite da regra três-sigma
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Média de três contagens de 2 segundos ou uma contagem de 10 segundos

- Todos os agentes de mapeamento linfático utilizam elementos do sistema linfático para distribuição. A imagem e a deteção de gânglios linfáticos sentinela com o Lymphoseek dependem da sua segmentação molecular específica e ligação às células reticuloendoteliais dentro dos gânglios linfáticos. Distorção da arquitetura e função subjacentes do sistema linfático devido a cirurgia prévia extensa, radiação ou doença metastática podem resultar numa localização diminuída do Lymphoseek nos gânglios linfáticos. Com base em estudos clínicos, a taxa de localização (percentagem de todos os doentes com, pelo menos, um gânglio sinalizado) e o grau de localização (número médio de gânglios sinalizados por doente) do Lymphoseek não dependem da técnica de injeção do radiofármaco. O uso do Lymphoseek visa complementar a palpação, a inspeção visual, e outros procedimentos importantes para a localização do gânglio linfático. O mapeamento linfático intraoperatório por deteção gama pode iniciar-se logo aos 15 minutos após a injeção, e no prazo de 30 horas (para cirurgia do dia seguinte) após administração do Lymphoseek.
- Após a injeção do Lymphoseek, podem realizar-se exames imagiológicos com deteção gama externa. O tempo recomendado para a imagiologia pré-operatória é de 15 minutos após a injeção, mas pode começar logo aos 10 minutos. Os procedimentos eficazes de imagiologia pré-operatória incluem a cintigrafia planar com câmara gama, SPECT e SPECT/TC. Embora estes sejam complementares da utilização de sonda de deteção gama intraoperatória, tais imagens adquiridas não devem ser consideradas um substituto para uma sondagem intraoperatória proficiente e minuciosa com uma sonda portátil de deteção gama.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL (RESPONSÁVEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL (RESPONSÁVEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPSs)**

Os requisitos para a submissão dos RPSs para este medicamento são de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e atualizações subsequentes. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lymphoseek 50 microgramas kit para preparação radiofarmacêutica
tilmanocept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 50 microgramas de tilmanocept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Trealose di-hidratada

Glicina (E640)

Ascorbato de sódio (E301)

Cloreto de estanho di-hidratado

Hidróxido de sódio (E524)

Ácido clorídrico, diluído (E507)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Kit para preparação radiofarmacêutica

1 frasco para injetáveis

5 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

As instruções para a reconstituição e marcação radioativa do medicamento estão incluídas nesta embalagem.

Para injeção após marcação radioativa.

Utilização intradérmica, subcutânea, intratumoral ou peritumoral após marcação radioativa com pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

A solução radiomarcada pode ser utilizada durante 6 horas, quando conservada a temperatura inferior a 25 °C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

Conservar o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/955/002 1 frasco para injetáveis
EU/1/14/955/001 5 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Lymphoseek 50 microgramas kit para preparação radiofarmacêutica
tilmanocept

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para injeção após marcação radioativa com pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

Contém um enchimento adicional

Navidea

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo de blindagem a aplicar após a marcação radioativa

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Lymphoseek 50 microgramas solução injetável
tecnécio (^{99m}Tc) tilmanocept

Utilização intradérmica, subcutânea, intratumoral ou peritumoral.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via injetável

3. PRAZO DE VALIDADE

Utilizar no prazo de 6 horas após marcação radioativa.

VAL.: _____Hora/data

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Atividade total: _____MBq

Volume total: _____ml

Tempo de calibração: _____Hora/data

6. OUTRAS

Não conservar acima de 25 °C

Contém um enchimento adicional



B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Lymphoseek 50 microgramas kit para preparação radiofarmacêutica tilmanocept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico de medicina nuclear que irá supervisionar o procedimento.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico de medicina nuclear. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Lymphoseek e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Lymphoseek ser utilizado
3. Como utilizar Lymphoseek
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Lymphoseek
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lymphoseek e para que é utilizado

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico em adultos. Isso significa que é utilizado no cancro da mama, melanoma ou cancros da cavidade oral para ajudar a saber mais sobre a sua doença. Não é um tratamento para a sua doença.

Antes de ser utilizado, o pó no frasco para injetáveis, que contém o tilmanocept, é misturado com um medicamento radioativo chamado pertecnetato de sódio (contendo ^{99m}Tc), para produzir uma substância chamada tecnécio (^{99m}Tc) tilmanocept.

Considerando que contém uma pequena quantidade de radioatividade, o tecnécio (^{99m}Tc) tilmanocept pode tornar visíveis para os médicos partes de algumas áreas do corpo durante os exames, para os ajudar a ver se o cancro alastrou para locais conhecidos como 'gânglios linfáticos', localizados perto dos tumores. Os gânglios linfáticos mais próximos do tumor são chamados gânglios linfáticos «sentinela». É para estes gânglios linfáticos que as células cancerígenas têm mais probabilidade de alastrarem. Quando Lymphoseek encontra os gânglios linfáticos sentinela, estes podem ser removidos e analisados, para verificar se existem células cancerígenas. Lymphoseek encontra os gânglios linfáticos e pode ser detetado utilizando uma câmara especial ou detetor.

O uso de Lymphoseek implica a exposição a pequenas quantidades de radioatividade. O seu médico e o médico de medicina nuclear consideraram que o benefício clínico que obterá do procedimento com o radiofármaco é superior ao risco da radiação.

2. O que precisa de saber antes de Lymphoseek ser utilizado

Não utilize Lymphoseek

Se tiver alergia ao tilmanocept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou a qualquer componente do radiofármaco marcado.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico de medicina nuclear antes de lhe ser administrado Lymphoseek:

- se apresentou quaisquer sinais de uma reação alérgica (listados na secção 4) após administração

- anterior de Lymphoseek
- se tiver problemas de rins ou de fígado (doença renal ou hepática)

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, pois não foi estudado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Lymphoseek

Informe o seu médico de medicina nuclear se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico de medicina nuclear antes de tomar este medicamento.

Deve informar o médico de medicina nuclear antes da administração de Lymphoseek se existir a possibilidade de estar grávida, se tiver um atraso na menstruação ou se estiver a amamentar.

Em caso de dúvida, é importante consultar o seu médico de medicina nuclear que irá supervisionar o procedimento.

Se está grávida, o médico de medicina nuclear só administrará este medicamento durante a gravidez caso se preveja que o benefício seja superior aos riscos.

Se está a amamentar, o leite materno deve ser eliminado nas 24 horas que se seguirem à administração de Lymphoseek.

Pergunte ao seu médico de medicina nuclear quando poderá retomar a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Considera-se improvável que Lymphoseek afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. O seu médico e o médico de medicina nuclear irão dizer-lhe quando será seguro conduzir após a cirurgia.

Lymphoseek contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose. Isto significa que é essencialmente «livre de sódio».

3. Como utilizar Lymphoseek

Este medicamento destina-se apenas a utilização hospitalar.

Existem leis rigorosas relativas à utilização, ao manuseamento e à eliminação dos radiofármacos.

Lymphoseek só será utilizado em áreas especiais controladas. Este medicamento só será manuseado e administrado por pessoas com formação para um uso em segurança. Essas pessoas tomarão precauções especiais para garantir uma utilização segura e irão mantê-lo informado das suas ações.

O médico de medicina nuclear que supervisiona o procedimento decidirá qual a quantidade de Lymphoseek a utilizar no seu caso. Será a menor quantidade necessária para obter a informação desejada.

A quantidade a ser administrada geralmente recomendada para um adulto varia entre 18,5 e 74 MBq (megaBecquerel, a unidade utilizada para expressar a radioatividade).

A dose pode ser dividida em quantidades mais pequenas. Isto significa que o médico pode administrar mais do que uma injeção na área à volta do tumor.

Antes da administração de Lymphoseek

Siga as instruções do seu médico ou médico de medicina nuclear.

Administração de Lymphoseek e realização do procedimento

Lymphoseek é injetado sob a pele, sob o mamilo, no tumor ou à volta deste. O local depende do tipo de tumor.

Lymphoseek é administrado no dia anterior ou no próprio dia do procedimento.

Duração do procedimento

O seu médico de medicina nuclear irá informá-lo sobre a duração habitual do procedimento.

O médico de medicina nuclear utiliza uma câmara especial para encontrar o Lymphoseek. O cirurgião utiliza as imagens obtidas para ver onde estão localizados os gânglios linfáticos sentinela. O cirurgião utilizará também uma máquina que encontra o componente ^{99m}Tc do medicamento. O ^{99m}Tc mostra ao cirurgião onde estão localizados os gânglios linfáticos sentinela.

Quando o gânglio linfático sentinela é encontrado, o cirurgião remove-o. Caso exista mais do que um gânglio linfático sentinela, o cirurgião irá também remover esses gânglios. Os gânglios linfáticos sentinela são então analisados, para verificar se as células cancerígenas alastraram até eles.

O que fazer após a administração de Lymphoseek

O médico de medicina nuclear informá-lo-á se tiver de tomar precauções especiais depois de receber o medicamento. Contacte o seu médico se tiver dúvidas.

Se recebeu mais Lymphoseek do que deveria

É improvável a ocorrência de uma sobredosagem (dose em excesso), porque receberá uma quantidade especialmente medida de Lymphoseek e controlada com precisão pelo médico responsável pelo procedimento. Contudo, no caso de uma sobredosagem, receberá o tratamento adequado.

Se tiver questões adicionais sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico de medicina nuclear responsável pela supervisão do procedimento.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com este medicamento:

Pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 100):

- irritação ou dor no local onde a injeção é administrada (incluindo mama e pele)
- dor na ferida, abertura da ferida ou acumulação de fluidos no local da cirurgia
- sensação de enjojo (náuseas) ou tonturas
- visão turva
- dificuldade em falar
- dor de cabeça
- batimento do coração aumentado
- necessidade frequente ou urgente de urinar
- sensação de calor, sensação de picada ou formiguento, ou dor nas extremidades, ombros, pescoço ou maxilar
- vermelhidão
- níveis altos de cálcio no sangue.

Este radiofármaco fornecerá pequenas quantidades de radiação ionizante associadas ao menor risco de cancro e anomalias hereditárias.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lymphoseek

Não terá de conservar este medicamento. Este medicamento é conservado sob responsabilidade do especialista, em instalações adequadas. A conservação dos radiofármacos far-se-á de acordo com os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

As informações seguintes destinam-se somente ao especialista.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após “Exp.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C. Conservar o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

A solução radiomarcada é estável durante 6 horas a uma temperatura máxima de 25°C.

O medicamento radiomarcado é uma solução límpida, incolor e sem partículas visíveis. Não utilizar se forem visíveis partículas em suspensão e/ou descoloração.

A eliminação dos radiofármacos deve fazer-se de acordo com os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lymphoseek

- A substância ativa é o tilmanocept. Cada frasco para injetáveis contém 50 microgramas de tilmanocept.
- Os outros componentes são trealose di-hidratada, glicina (E640), ascorbato de sódio (E301), cloreto de estanho di-hidratado, hidróxido de sódio (E524) e ácido clorídrico, diluído (E507).

Qual o aspeto de Lymphoseek e conteúdo da embalagem

Antes de ser utilizado, o pó no frasco para injetáveis é misturado com um outro medicamento chamado pertecnetato de sódio, para produzir uma substância chamada tecnécio (^{99m}Tc) tilmanocept.

Apresentações

Os frascos para injetáveis de vidro são fornecidos numa embalagem que contém 1 ou 5 frascos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

O RCM completo do Lymphoseek é fornecido como uma secção de corte por picotado no final do folheto impresso, na embalagem do medicamento, com o objetivo de fornecer aos profissionais de saúde informações científicas e práticas adicionais sobre a administração e utilização deste radiofármaco.

Consulte o RCM [o RCM deve estar incluído na caixa].