

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lymphoseek 50 microgrammi kit per preparazione radiofarmaceutica

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 50 microgrammi di tilmanocept.

Il radionuclide non è incluso nel kit.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Kit per preparazione radiofarmaceutica.

Il flaconcino contiene una polvere liofilizzata sterile, apirogena, di colore da bianco a biancastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Medicinale solo per uso diagnostico.

Lymphoseek marcato è indicato per l'imaging e la rilevazione intraoperatoria dei linfonodi sentinella drenanti un tumore primario, in pazienti adulti con cancro della mammella, melanoma o carcinoma squamocellulare localizzato del cavo orale.

Le procedure di imaging esterno e la valutazione intraoperatoria possono essere eseguite utilizzando un dispositivo rivelatore di raggi gamma.

### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

Medicinale utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero.

Il medicinale deve essere somministrato esclusivamente da operatori sanitari qualificati, con competenza tecnica nell'esecuzione e nell'interpretazione delle procedure di mappatura dei linfonodi sentinella.

#### Posologia

La dose raccomandata è 50 microgrammi di tilmanocept marcato con tecnezio-99m a 18,5 MBq per intervento chirurgico previsto nella stessa giornata, o 74 MBq per intervento chirurgico previsto per il giorno successivo. La dose di 50 microgrammi non deve essere aggiustata in base alle differenze di peso corporeo. La quantità iniettata totale non deve superare 50 microgrammi di tilmanocept, con una attività massima totale di 74 MBq per dose.

Il tempo minimo raccomandato per la procedura di imaging è 15 minuti dopo l'iniezione. La mappatura linfatica intraoperatoria può avere inizio già 15 minuti dopo l'iniezione.

I pazienti con intervento chirurgico programmato per il giorno dell'iniezione riceveranno 18,5 MBq di prodotto radiomarcato con tecnezio Tc 99m. La somministrazione deve avvenire nelle 15 ore precedenti l'ora programmata per l'intervento chirurgico e la rilevazione intraoperatoria.

I pazienti con intervento chirurgico programmato per il giorno successivo all'iniezione riceveranno 74 MBq di medicinale radiomarcato con tecnezio Tc 99m. La somministrazione deve avvenire nelle 30 ore precedenti l'ora programmata per l'intervento chirurgico e la rilevazione intraoperatoria.

#### *Popolazioni speciali*

##### *Compromissione della funzione epatica o renale*

In questi pazienti si richiede un'attenta considerazione dell'attività da somministrare, data la possibilità di una maggiore esposizione alle radiazioni. La dose di radiazioni al paziente non supererebbe 2,28 mSv anche se non fosse eliminata neanche una parte della dose di 74 MBq.

Non sono stati effettuati studi su vasta scala di determinazione e aggiustamento dei dosaggi con il medicinale in popolazioni normali e speciali. La farmacocinetica di tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m nei pazienti con compromissione della funzione renale o epatica non è stata caratterizzata (vedere paragrafo 5.2).

##### *Popolazione anziana*

I pazienti anziani di età pari o superiore a 65 anni (32%) sono stati valutati in studi clinici; non sono stati individuati problemi di sicurezza. Non si raccomanda un aggiustamento della dose in base all'età.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Lymphoseek nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Il medicinale deve essere marcato prima della somministrazione al paziente. Il medicinale marcato è una soluzione limpida, incolore, senza particelle visibili.

Dopo la marcatura, la somministrazione può avvenire mediante iniezione intradermica, sottocutanea, intratumorale o peritumorale.

Per il melanoma, la somministrazione avviene per via intradermica, in iniezioni singole o multiple divise.

Per il cancro della mammella, la somministrazione è intradermica, subareolare (iniezioni singole o multiple divise) o peritumorale (iniezioni multiple divise).

Per il carcinoma squamocellulare del cavo orale, la somministrazione è peritumorale (iniezioni multiple divise).

Ogni flaconcino da 50 microgrammi contiene prodotto in eccesso per garantire che sia possibile somministrare 50 microgrammi di tilmanocept. Tuttavia, è necessario preparare il flaconcino secondo le istruzioni e di utilizzare un'aliquota di 50 microgrammi per una dose per singolo paziente.

I volumi di iniezione individuali non devono essere superiori a 0,5 ml né inferiori a 0,1 ml. Il volume d'iniezione totale non deve essere superiore a 1,0 ml né inferiore a 0,1 ml. La diluizione del medicinale in volumi maggiori di 1,0 ml potrebbe influire sulla distribuzione *in vivo* di Lymphoseek.

Per le istruzioni sulla preparazione e sul controllo della purezza radiochimica del radiofarmaco, vedere paragrafo 12.

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad uno qualsiasi dei componenti del prodotto radiomarcato.

### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Potenziale di ipersensibilità o reazioni anafilattiche

La possibilità di ipersensibilità, incluse gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi potenzialmente letali/letali deve essere sempre considerata.

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche, la somministrazione del medicinale deve essere interrotta immediatamente e, se necessario, deve essere istituito un trattamento endovenoso. Per consentire un intervento immediato in caso di emergenza, i medicinali e le apparecchiature necessari, come tubo endotracheale e respiratore, devono essere immediatamente disponibili.

#### Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente l'esposizione a radiazioni deve essere giustificata sulla base del possibile beneficio. L'attività somministrata deve in ogni caso essere l'attività minima ragionevolmente possibile per ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

#### Compromissione della funzione renale ed epatica

In questi pazienti si richiede un'attenta considerazione del rapporto beneficio/rischio, data la possibilità di una maggiore esposizione alle radiazioni. La dose di radiazioni stimata per il paziente non supererebbe 2,28 mSv anche se non fosse eliminata neanche una parte della dose di 74 MBq (vedere paragrafo 4.2).

#### Preparazione del paziente

Il paziente deve essere adeguatamente idratato prima di iniziare l'esame e una minzione frequente nelle prime ore dopo l'esame riduce l'esposizione alle radiazioni per il paziente.

#### Avvertenze speciali

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

Per le precauzioni relative al rischio ambientale, vedere paragrafo 6.6.

### 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'aggiunta di volumi molto grandi di traccianti o altre preparazioni iniettabili in prossimità temporale o anatomica a Lymphoseek potrebbe influire sulla distribuzione in vivo di Lymphoseek. Non devono essere iniettati ulteriori traccianti entro 30 minuti dalla somministrazione di Lymphoseek.

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

#### Donne in età fertile

Quando è prevista la somministrazione di radiofarmaci ad una donna potenzialmente fertile, è importante determinare se è o non è in stato di gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbi riguardo ad una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, etc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili).

### Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di Lymphoseek in donne in gravidanza. Non sono stati effettuati studi di tossicità riproduttiva negli animali e non è noto se Lymphoseek possa causare danno fetale in caso di somministrazione a una donna in gravidanza.

Le metodiche che utilizzano radionuclidi in donne in stato di gravidanza comportano l'esposizione alle radiazioni anche per il feto. Pertanto, durante la gravidanza devono essere eseguiti soltanto gli esami ritenuti essenziali, e quando il probabile beneficio supera ampiamente il rischio per la madre e per il feto.

### Allattamento

Non è noto se tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m sia escreto nel latte materno umano.

Prima di somministrare un radiofarmaco ad una madre che sta allattando con latte materno si deve valutare la possibilità di ritardare la somministrazione del radionuclide fino a quando la madre abbia terminato l'allattamento e considerare se sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo presente la secrezione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è ritenuta necessaria, l'allattamento deve essere interrotto per 24 ore e il latte prodotto deve essere eliminato.

### Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità negli animali con Lymphoseek.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Lymphoseek non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

##### Sommario del profilo di sicurezza

Negli studi clinici condotti in 553 pazienti, le reazioni avverse più comuni sono state:

- Irritazione al sito d'iniezione (0,7%; 4 pazienti su 553)
- Dolore al sito d'iniezione (0,2%; 1 paziente su 553)

Altre reazioni avverse hanno avuto una frequenza non comune e sono stati di lieve intensità e di breve durata.

##### Tabella delle reazioni avverse

Studi clinici hanno valutato l'incidenza delle reazioni avverse citate di seguito in 553 soggetti di età minima di 18 anni trattati con Lymphoseek. Tali reazioni sono state correlate temporalmente alla somministrazione di Lymphoseek e potrebbero essere dovute ad altri medicinali somministrati ai pazienti o a procedure chirurgiche.

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono classificate di seguito per frequenza. Le classi di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC)</b>	<b>Reazioni avverse al farmaco (ADR)</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune: ipercalcemia
Patologie del sistema nervoso	Non comune: afasia, capogiri, cefalea, parestesia
Patologie dell'occhio	Non comune: visione offuscata
Patologie cardiache	Non comune: tachicardia sinusale
Patologie vascolari	Non comune: vampate
Patologie gastrointestinali	Non comune: nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune: irritazione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune: dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore al collo, dolore mandibolare
Patologie renali e urinarie	Non comune: urgenza alla minzione, pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune: dolore in sede mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune: irritazione al sito d'iniezione, dolore nel sito d'iniezione, sensazione di calore
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune: dolore nel sito d'incisione, sieroma, deiscenza delle ferite

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione di cancro e al potenziale sviluppo di difetti ereditari. Poiché la dose efficace per un adulto (70 kg) è 1,32 mSv, quando viene somministrata l'attività massima raccomandata di 74 MBq, si prevede che le reazioni avverse si verifichino con bassa probabilità.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'allegato V.

#### **4.9. Sovradosaggio**

La quantità iniettata totale non deve superare 50 microgrammi di tilmanocept, con una radioattività massima totale di 74 MBq per dose. Data la quantità totale da iniettare, è improbabile che si verifichi un sovradosaggio cronico o acuto.

Non sono state osservate conseguenze cliniche a livelli di dose pari a 3,7 volte la dose raccomandata di Lymphoseek nell'uomo o a 390 volte l'esposizione umana prevista di tilmanocept negli animali.

In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni con tilmanocept, la dose assorbita per il paziente deve essere ridotta, ove possibile, aumentando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo con una minzione frequente, oppure con diuresi forzata e svuotamento frequente della vescica.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaco ad uso diagnostico per la rilevazione di tumori, codice ATC: V09IA09.

#### Meccanismo d'azione

Lymphoseek è un radiofarmaco che ha come target i recettori, concepito per attraversare rapidamente i vasi linfatici; ha come bersaglio biologico i linfonodi drenanti primari, predittivi chiave, (linfonodi sentinella), in

cui si accumula e viene trattenuto. Il principio attivo, tilmanocept, si lega specificamente alle proteine dei recettori di legame per il mannosio (CD206), che risiedono sulla superficie dei macrofagi e delle cellule dendritiche. I macrofagi sono presenti in concentrazioni elevate nei linfonodi.

Tilmanocept è una macromolecola composta da più unità di acido dietilentriamminopentacetico (DTPA) e mannosio, ciascuna sinteticamente legata ad uno scheletro di destrano da 10 kDa. Il mannosio agisce da substrato per il recettore, mentre il DTPA serve da agente chelante per la marcatura con tecnezio Tc 99m. Il diametro medio di tilmanocept è 7 nm e queste piccole dimensioni molecolari permettono un transito potenziato nei canali linfatici, che produce una clearance rapida e costante dal sito d'iniezione.

Dopo la ricostituzione e la marcatura, Lymphoseek è destinato a essere iniettato in stretta prossimità al tumore ed è utilizzato nelle procedure di imaging preoperatorie con rivelazione di raggi gamma, unitamente a una gamma camera fissa (scintigrafia), tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) o SPECT/tomografia computerizzata (SPECT/TC) e/o in fase intraoperatoria insieme a una sonda di rivelazione di raggi gamma, per localizzare i linfonodi sentinella nella via linfatica drenante il tumore.

Negli studi *in vitro*, tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m ha evidenziato un legame forte e specifico con i recettori CD206 umani, con un'affinità al sito di legame primario di  $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$  M. Negli studi clinici di fase I, nei linfonodi drenanti si è accumulato circa lo 0,5-1,8% della dose tramite legame specifico dopo 30 minuti. Il legame di tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m è indipendente dal tipo o dalla gravità del tumore.

#### Efficacia clinica

Negli studi clinici di fase 3 tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m è risultato rilevabile nei linfonodi sentinella entro 10 minuti. Nell'analisi del gamma imaging esterno, è stato dimostrato che tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m legato viene trattenuto negli stessi linfonodi drenanti per un periodo fino a 30 ore. La linfoscintigrafia preoperatoria è stata eseguita nel 100% dei pazienti con melanoma, nel 100% dei pazienti con carcinoma squamocellulare della testa e del collo e nell'82% dei pazienti con cancro della mammella. Il tasso globale di accordo tra localizzazione dei linfonodi (determinata mediante rilevazione della radioattività) sulla linfoscintigrafia preoperatoria e indagine dei linfonodi intraoperatoria è stato del 97,8% per tutti i pazienti.

Negli studi clinici di fase 3 condotti in pazienti con cancro della mammella mappati sia con tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m sia con colorante vitale blu, tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m si è localizzato nel 99,91% dei pazienti, con una media di 2,08 linfonodi sentinella localizzati per paziente, mediante meta-analisi ad effetti fissi. Questi tassi erano significativamente più elevati ( $p < 0,0001$ ) rispetto a una meta-analisi ad effetti casuali dei tassi di localizzazione derivati dalla letteratura pubblicata per agenti colloidali per la mappatura linfatica, utilizzati nella pratica clinica europea. In una meta-analisi ad effetti fissi di due studi di fase 3, tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m si è localizzato nel 99,99% dei linfonodi asportati colorati di blu mediante un colorante vitale blu (concordanza). In alternativa, il colorante vitale blu si è localizzato nel 66,96% dei linfonodi asportati rilevati mediante tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m (concordanza inversa).

Negli studi clinici di fase 3 condotti in pazienti con melanoma mappati sia con tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m sia con colorante vitale blu, tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m si è localizzato nel 99,89% dei pazienti, con una media di 2,30 linfonodi sentinella localizzati per paziente, mediante meta-analisi ad effetti fissi. Questi tassi erano significativamente più elevati ( $p < 0,0001$ ) rispetto a una meta-analisi ad effetti casuali dei tassi di localizzazione derivati dalla letteratura pubblicata per agenti colloidali per la mappatura linfatica, utilizzati nella pratica clinica europea. In una meta-analisi ad effetti fissi di due studi di fase 3, tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m si è localizzato nel 99,99% dei linfonodi asportati colorati di blu mediante un colorante vitale blu (concordanza). In alternativa, il colorante vitale blu si è localizzato nel 63,50% dei linfonodi asportati rilevati mediante tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m (concordanza inversa).

In uno studio clinico di fase 3 condotto in pazienti con carcinoma squamocellulare intraorale o cutaneo, tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m ha localizzato i linfonodi sentinella nel 97,59% dei pazienti

sottoposti a valutazione dei linfonodi. Rispetto allo stato di patologia della raccolta di linfonodi da una dissezione dei linfonodi completa, tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m si è localizzato correttamente nei linfonodi sentinella predittivi di ospitare tumore metastatico in 38 pazienti su 39, per un tasso di falsi negativi del 2,56%. L'accuratezza complessiva di tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m per l'identificazione di pazienti veri positivi e veri negativi rispetto alla patologia nei linfonodi localizzati è stata del 98,80%.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lymphoseek in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la visualizzazione del drenaggio linfatico di tumori solidi maligni ai fini diagnostici (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Sono stati completati due studi clinici di fase 1 in pazienti con cancro della mammella e uno studio di fase 1 in pazienti con melanoma. Lo scopo degli studi comprendeva la valutazione radiofarmacocinetica di Lymphoseek.

#### Distribuzione

In uno studio di fase 1 in pazienti con cancro della mammella, Lymphoseek a tutte le tre dosi testate (4, 20 e 100 microgrammi) ha evidenziato una rapida clearance dal sito di iniezione (costante della velocità di eliminazione compresa tra 0,222/h e 0,278/h). La captazione di tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m nel linfonodo sentinella primario è aumentata in modo dose-dipendente ( $p=0,009$ ). L'iniezione di Lymphoseek 4, 20 e 100 microgrammi ha prodotto livelli di nodi sentinella ( $L_{SN}$ ) primari rispettivamente di  $0,09 \pm 0,20$  pmol,  $6,53 \pm 2,52$  pmol e  $10,58 \pm 8,43$  pmol di tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m. La percentuale di dose iniettata che ha raggiunto il nodo sentinella primario ( $\%ID_{SN}$ ) è stata pari a  $0,05\% \pm 0,10\%$ ,  $0,52\% \pm 0,38\%$ ,  $0,21\% \pm 0,17\%$  rispettivamente nei gruppi delle dosi di 4, 20 e 100 microgrammi di Lymphoseek. Il picco di %ID plasmatica per grammo per i due livelli di dose è stato registrato a 4 ore; i valori medi per le dosi da 4 e 100 microgrammi sono stati rispettivamente  $0,0090\%/g \pm 0,0048\%/g$  e  $0,0039\%/g \pm 0,0046\%/g$ . La dose di 20 microgrammi ha registrato il picco a 2,5 ore, con una %ID/g media di  $0,0023\%/g \pm 0,0005\%/g$ .

Nel secondo studio di fase 1 in pazienti con cancro della mammella a cui erano stati iniettati 20 microgrammi di Lymphoseek, la costante della velocità di eliminazione media di tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m è stata di 0,299/h e l'emivita del farmaco nel sito di iniezione è stata di 2,6 ore. La  $\%ID_{SN}$  è stata pari a  $1,68\% \pm 1,22\%$  nel gruppo con iniezione a 3 ore dall'intervento chirurgico e a  $1,81\% \pm 2,19\%$  nel gruppo con iniezione di Lymphoseek a 16 ore dall'intervento chirurgico.

Nello studio di fase 1 in pazienti con melanoma, Lymphoseek a tutte le tre dosi testate (20, 100 e 200 microgrammi) ha evidenziato una clearance dal sito di iniezione con costante della velocità di eliminazione compresa tra 0,227/h e 0,396/h, con conseguente emivita del farmaco nel sito di iniezione compresa tra 1,75 e 3,05 ore. La captazione di tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m nel nodo sentinella primario è aumentata in modo dose-dipendente: l'iniezione di Lymphoseek a dosi di 20, 100 e 200 microgrammi ha prodotto livelli di  $L_{SN}$  rispettivamente di  $5,01 \pm 8,02$  pmol,  $17,5 \pm 13,7$  pmol e  $58,2 \pm 41,2$  pmol di tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m. La  $\%ID_{SN}$  captata nel linfonodo primario è stata dello 0,50% per la dose da 20 microgrammi, dello 0,35% per la dose da 100 microgrammi e dello 0,58% per la dose da 200 microgrammi di Lymphoseek. Il picco di %ID plasmatica per grammo per i due livelli di dose è stato registrato a 15 minuti; i valori medi per le dosi da 20 e 200 microgrammi sono stati rispettivamente  $0,0104\%/g \pm 0,0135\%/g$  e  $0,0065\%/g \pm 0,0082\%/g$ . La dose di 100 microgrammi ha registrato un picco a 1 e 2 ore, con una %ID/g media di  $0,0018\%/g \pm 0,001\%/g$  in ciascun punto di rilevazione temporale.

#### Eliminazione

Tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m viene eliminato principalmente per via renale. Il metabolismo di tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m non è stato studiato sperimentalmente. Tilmanocept può essere metabolizzato a livello epatico nelle sue molecole componenti, vale a dire destrano (escreto per via renale e/o ulteriormente metabolizzato in glucosio), mannosio (uno zucchero endogeno) e acido

dietilentriamminopentacetico (escreto per via renale). Come per tutti i metaboliti generali, in particolare quelli nei quali il fegato riveste un ruolo misurabile per l'eliminazione, è probabile che si verifichi anche una certa eliminazione biliare di tilmanocept marcato con tecnezio Tc 99m.

La %ID per fegato, reni e vescica, calcolata in base alle scansioni *total body* di pazienti con cancro della mammella, a 1, 2,5 e 12 ore dopo la somministrazione, è stata inferiore al 2,6% in tutti i punti di rilevazione (tutti i livelli di dose combinati). La %ID per fegato, reni e vescica, calcolata in base alle scansioni *total body* di pazienti con melanoma, a 1 e 12 ore dopo la somministrazione era compresa tra l'1,1% e il 3,1% a 1 ora e tutti i valori sono scesi a meno dell'1% entro 12 ore.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza (safety pharmacology), di tossicità acuta e a dosi ripetute, e di genotossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Trealosio diidrato  
Glicina (E640)  
Sodio ascorbato (E301)  
Cloruro stannoso diidrato (E512)  
Sodio idrossido (E524)  
Acido cloridrico diluito (E507)

### **6.2. Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nei paragrafi 6.6 e 12.

### **6.3. Periodo di validità**

#### Flaconcino chiuso

18 mesi.

#### Dopo marcatura

6 ore. Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Conservare utilizzando un'adeguata schermatura dalle radiazioni.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la marcatura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

La conservazione dei radiofarmaci deve avvenire in conformità alle normative nazionali in materia di prodotti radioattivi.

## 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I da 8 ml, con tappo di gomma butilica e sigillo a strappo. Ogni flaconcino contiene 50 microgrammi di tilmanocept.

Confezione da 1 e 5 flaconcini.

## 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Avvertenza generale

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati esclusivamente da personale autorizzato, in strutture cliniche appositamente designate. La ricezione, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle norme e/o alle opportune autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo tale da soddisfare sia i requisiti di radioprotezione che di qualità farmaceutica. Devono essere adottate opportune precauzioni per l'asepsi.

Il contenuto del flaconcino è destinato esclusivamente all'uso nella preparazione e nella marcatura di Lymphoseek e non deve essere somministrato direttamente al paziente senza prima eseguire la procedura di preparazione. Ogni flaconcino da 50 microgrammi contiene prodotto in eccesso per garantire che sia possibile somministrare 50 microgrammi di tilmanocept. Tuttavia, è necessario preparare il flaconcino secondo le istruzioni e di utilizzare un'aliquota di 50 microgrammi per una dose per singolo paziente; l'eventuale materiale residuo deve essere eliminato dopo la ricostituzione e l'utilizzo; vedere paragrafo 12.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla marcatura del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12. Il medicinale marcato è una soluzione limpida, incolore, senza particelle visibili.

Se, in qualsiasi momento nel corso della preparazione di questo medicinale, l'integrità del flaconcino viene compromessa, il prodotto non deve essere utilizzato.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione per il medicinale e di irradiazione per gli operatori. È obbligatoria un'adeguata schermatura.

Prima della preparazione estemporanea il contenuto del kit non è radioattivo. Tuttavia, dopo l'aggiunta di sodio pertechnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ), si deve mantenere una schermatura adeguata del preparato finale.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone dovuti a radiazioni esterne o contaminazione da versamenti di urina, vomito, ecc. Devono essere pertanto adottate le dovute misure di protezione dalle radiazioni in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/955/002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2014

Data del rinnovo più recente: 16 settembre 2019

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO****11. DOSIMETRIA**

Il tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) è prodotto per mezzo di un generatore ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ) e decade con l'emissione di radiazione gamma con un'energia media di 140 keV e un'emivita di 6,02 ore a tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) che, in virtù della sua lunga emivita di  $2,13 \times 10^5$  anni, può essere considerato quasi-stabile.

La stima della dose di radiazioni per una serie di organi si basa sull'individuo-tipo MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) e sui valori S MIRD ed è stata calcolata dai dati biologici di captazione nell'organo e clearance ematica.

Le dosi di radiazioni per gli organi e tessuti di un paziente medio (70 kg) per MBq di Lymphoseek marcato sono riportate nella Tabella 1 e nella Tabella 2.

**Tabella 1. Dose stimata assorbita da Lymphoseek in pazienti con cancro della mammella<sup>a</sup>**

<b>Dose stimata di radiazioni assorbita per cancro della mammella, mGy/MBq</b>	
<b>Organo bersaglio</b>	<b>Adulti</b>
cervello	0,0002
mammella (sito di iniezione)	0,0897
parete della colecisti	0,0019
parete dell'intestino crasso inferiore	0,0007
intestino tenue	0,0005
stomaco	0,0010
parete dell'intestino crasso superiore	0,0007
rene	0,0101
fegato	0,0018
polmoni	0,0020
muscoli	0,0005
ovaie	0,0101
midollo osseo rosso	0,0007
osso	0,0010
milza	0,0015
testicoli	0,0027
timo	0,0063
tiroide	0,0048
vescica	0,0032
corpo in toto (sangue) <sup>b</sup>	0,0011
<b>Dose efficace (E) (maschi, mSv/MBq)</b>	<b>0,01600</b>
<b>Dose efficace (E) (femmine, mSv/MBq)</b>	<b>0,01785</b>

<sup>a</sup> Calcolata sulla base dei dati di 18 pazienti con cancro della mammella che hanno ricevuto quattro iniezioni peritumorali di Lymphoseek a dosi di 4, 20 e 100 microgrammi.

<sup>b</sup> Il sangue rappresenta l'esposizione dell'intero organismo isolata dalle misurazioni indipendenti degli altri organi e tessuti.

**Tabella 2. Dose stimata assorbita da Lymphoseek in pazienti con melanoma<sup>a</sup>**

<b>Dose stimata di radiazioni assorbita per melanoma, mGy/MBq</b>	
<b>Organo bersaglio</b>	<b>Adulti con melanoma</b>
cervello	0,0050
mammella (sito di iniezione)	0,0427
parete della colecisti	0,0038
parete dell'intestino crasso inferiore	0,0031
intestino tenue	0,0032
stomaco	0,0030
parete dell'intestino crasso superiore	0,0031
rene	0,0150
fegato	0,0050
polmoni	0,0032
muscoli	0,0024
ovaie	0,0162
midollo osseo rosso	0,0027
osso	0,0047
milza	0,0032
testicoli	0,0056
timo	0,0031
tiroide	0,0025
vescica	0,0076
corpo in toto (sangue) <sup>b</sup>	0,0030
<b>Dose efficace (E) (maschi, mSv/MBq)</b>	0,01094
<b>Dose efficace (E) (femmine, mSv/MBq)</b>	0,01357

<sup>a</sup> Calcolata sulla base dei dati di 18 pazienti con melanoma che hanno ricevuto quattro iniezioni intradermiche di Lymphoseek a dosi di 20, 100 e 200 microgrammi.

<sup>b</sup> Il sangue rappresenta l'esposizione dell'intero organismo isolata dalle misurazioni indipendenti degli altri organi e tessuti.

## 12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

### Radioprotezione – Manipolazione del prodotto

Nella manipolazione di Lymphoseek utilizzare guanti impermeabili, un'efficace schermatura dalle radiazioni e adeguate misure di sicurezza, al fine di evitare un'inutile esposizione alle radiazioni per il paziente, gli operatori, il personale clinico e altri soggetti.

I radiofarmaci devono essere utilizzati da o sotto il controllo di operatori sanitari qualificati, con formazione specifica ed esperienza nell'uso e nella manipolazione sicuri di radionuclidi e la cui esperienza e formazione siano state approvate dall'agenzia governativa competente in materia di autorizzazione all'uso di radionuclidi.

## Istruzioni per la marcatura del flaconcino da 50 microgrammi di polvere di tilmanocept con tecnezio Tc 99m

### Considerazioni generali

I componenti del flaconcino del kit sono sterili, apirogeni e destinati esclusivamente all'uso nella preparazione di Lymphoseek. Non somministrare i componenti del flaconcino non preparati, contenuti nel kit, direttamente al paziente.

Durante la preparazione e la somministrazione seguire procedure asettiche.

Seguire adeguate precauzioni di radioprotezione durante la preparazione e la somministrazione. Usare una schermatura per Lymphoseek marcato al fine di prevenire l'esposizione alle radiazioni.

Utilizzare esclusivamente eluato dal generatore di tecnezio Tc 99m, eluito nelle 8 ore precedenti. Per la massima purezza radiochimica, ricostituire con eluato del generatore di tecnezio Tc 99m appena eluito.

Le reazioni di marcatura con tecnezio Tc 99m dipendono dal mantenimento dello ione stannoso nello stato ridotto. Non devono essere usate preparazioni iniettabili di sodio pertecnetato (Tc 99m) contenenti ossidanti per la ricostituzione di questo kit. I flaconcini vengono sigillati in azoto; l'aria e l'ossigeno sono dannosi per il contenuto del flaconcino, pertanto il flaconcino non deve essere aerato.

Lymphoseek soluzione iniettabile marcata deve essere utilizzata entro 6 ore dalla ricostituzione. La dose deve contenere non meno del livello desiderato di radioattività di Tc 99m per l'intervento chirurgico previsto nello stesso giorno (18,5 MBq) o per l'intervento previsto il giorno successivo (74 MBq) all'ora della somministrazione.

### Determinazione dei volumi iniettabili

Lymphoseek può essere somministrato al paziente come iniezione singola o sotto forma di iniezioni multiple. Prima della preparazione, stabilire la tecnica di iniezione prevista e il numero di iniezioni da utilizzare per il paziente. Preparare una siringa separata per ogni iniezione. Sulla base del numero previsto di siringhe per iniezione e del volume iniettabile totale previsto per paziente, determinare (con la Tabella 3 seguente) il volume di flaconcino ricostituito di Lymphoseek marcato.

Ogni flaconcino di Lymphoseek, una volta ricostituito e marcato, contiene 50 microgrammi di prodotto con una quantità in eccesso se preparato secondo le istruzioni e somministrato come indicato nella Tabella 3. Il prodotto in eccesso è pari a 12,5 microgrammi per consentire le analisi della purezza radiochimica e garantire che sia possibile somministrare 50 microgrammi di tilmanocept. Il contenuto totale del flaconcino non deve essere somministrato a un unico paziente. Il prodotto marcato deve essere utilizzato entro 6 ore dalla preparazione. Eliminare il prodotto inutilizzato.

**Tabella 3: Iniezioni di Lymphoseek per volume di iniezione**

<b>Numero di iniezioni desiderato</b>	<b>Volume totale da iniettare</b>	<b>Volume totale di ricostituzione del flaconcino di Lymphoseek</b>
1 iniezione da 0,1 ml	0,1 ml	0,125 ml
5 iniezioni da 0,1 ml oppure 2 iniezioni da 0,25 ml oppure 1 iniezione da 0,5 ml	0,5 ml	0,625 ml
5 iniezioni da 0,2 ml oppure 4 iniezioni da 0,25 ml oppure 2 iniezioni da 0,5 ml	1,0 ml	1,25 ml

### Metodo di preparazione

La preparazione di Lymphoseek soluzione iniettabile marcata dal kit viene eseguita secondo la procedura asettica sotto riportata:

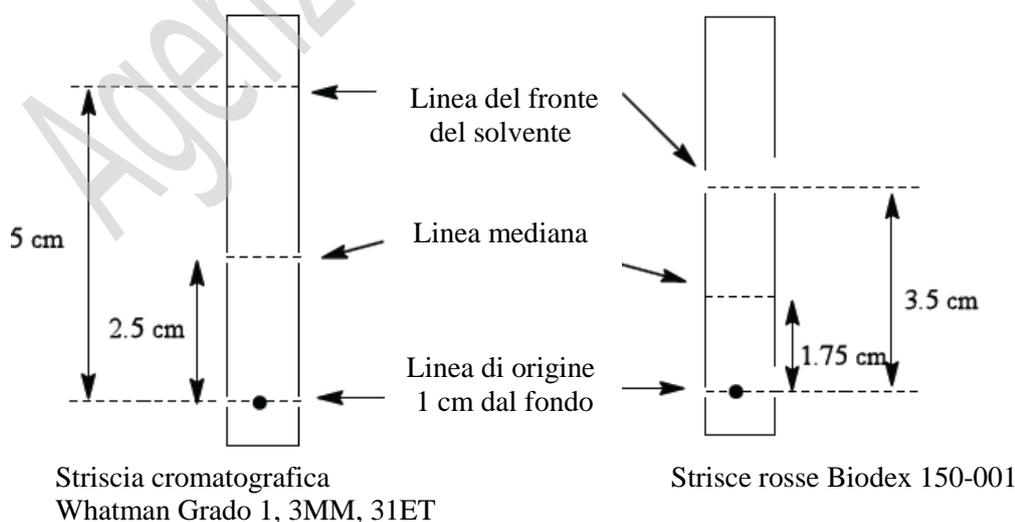
- Prima della marcatura, ispezionare il flaconcino di polvere di tilmanocept per verificare che non sia danneggiato. Non utilizzarlo se l'integrità del flaconcino appare compromessa.

- b. Per la marcatura, utilizzare una soluzione di sodio pertecnetato (Tc 99m) ottenuta da un generatore di tecnezio Tc 99m entro 8 ore dall'eluizione.
- c. Non aerare il flaconcino di polvere di tilmanocept prima o durante la marcatura.
- d. Con una siringa sterile, aspirare in condizioni aseptiche circa 23,1 MBq o 92,5 MBq di soluzione di sodio pertecnetato (Tc 99m) in un volume di circa 0,125 ml (per un volume di flaconcino ricostituito di 0,125 ml) o un volume di circa 0,5 ml (per un volume di flaconcino ricostituito di 0,625 ml o 1,25 ml). Testare la siringa in un calibratore di dose per verificare l'attività del tecnezio Tc 99m.
- e. Prima della marcatura, annotare la quantità di radioattività, il volume del flaconcino ricostituito, la data e l'ora, l'ora di scadenza e il numero del lotto nell'apposito spazio sull'etichetta del flaconcino del prodotto radioattivo e applicarla sul flaconcino di polvere di tilmanocept. Collocare il flaconcino in un contenitore schermato per le radiazioni e igienizzare il setto con un tampone imbevuto d'alcol.
- f. Aggiungere in asepsi la soluzione di sodio pertecnetato (Tc 99m) (ottenuta come da punto d) al flaconcino di polvere di tilmanocept. Senza estrarre l'ago, eliminare un pari volume di gas dallo spazio di testa. Non aerare.
- g. Rimuovere l'ago, ruotare delicatamente il flaconcino per miscelare il contenuto e lasciarlo riposare a temperatura ambiente per almeno 15 minuti.
- h. Aggiungere in asepsi soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) al prodotto marcato nel flaconcino di polvere di tilmanocept, se necessario, per portare il volume al volume del flaconcino ricostituito di 0,125 ml, 0,625 ml o 1,25 ml prima di immettere la dose del paziente nella(e) siringa(he). Per normalizzare la pressione, estrarre un pari volume di gas dallo spazio di testa.
- i. Misurare la radioattività totale del flaconcino marcato mediante un calibratore di dose. Annotare la concentrazione di attività di tecnezio Tc 99m, il volume totale, l'ora e la data della misurazione, l'ora di scadenza e il numero di lotto sull'etichetta del contenitore schermato fornita con il kit. Applicare l'etichetta al contenitore schermato.
- j. Determinare la purezza radiochimica del prodotto marcato come descritto di seguito.
- k. Estrarre il volume di prodotto marcato richiesto nel numero di siringhe richiesto. Testare la(e) siringa(he) in un calibratore di dose. Annotare la quantità di radioattività, la data e l'ora della misurazione, il volume, l'ora di scadenza (che non deve superare le 6 ore dalla preparazione) su un'etichetta della siringa e applicarla alla(e) siringa(he).
- l. Conservare il prodotto marcato in un contenitore schermato. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Utilizzare entro l'ora di scadenza indicata sull'etichetta.

#### Determinazione della purezza radiochimica di Lymphoseek marcato

Determinare la purezza radiochimica di Lymphoseek marcato mediante cromatografia su strato sottile istantanea (*Instant Thin Layer Chromatography*, ITLC) utilizzando strisce Whatman Grado 1, 3MM, 31ET Chr o strisce rosse Biodex 150-001 (carta per cromatografia in cellulosa), utilizzando il metodo seguente:

- a. Con una matita segnare sulla striscia cromatografica le linee di origine, mediana e fronte del solvente, come indicato di seguito:



- b. Applicare una piccola goccia (3-10 microlitri) di prodotto marcato al centro della linea di origine della striscia cromatografica.
- c. Posizionare la striscia in una camera cromatografica, contenente 1 ml di acetone come solvente di sviluppo. Lasciare migrare il solvente verso la linea di fronte del solvente (5 cm dal fondo delle strisce Whatman e 3,5 cm per la striscia Biodex). Rimuovere la striscia dalla camera, lasciarla asciugare e tagliarla a metà. Contare ciascuna metà della striscia con un idoneo apparecchio di conteggio della radioattività (calibratore di dose o analizzatore multicanale).
- d. Calcolare la purezza radiochimica percentuale (% RCP) come segue:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Conteggi (attività) nella metà inferiore}}{\text{Conteggi (attività) nella metà inferiore} + \text{Conteggi (attività) nella metà superiore}} \times 100$$

- e. Non usare Lymphoseek marcato se la purezza radiochimica è inferiore al 90%.

#### Acquisizione dell'immagine/mappatura dei linfonodi sentinella

Applicazioni a cancro della mammella, melanoma e carcinoma squamocellulare del cavo orale negli adulti:

- Negli studi clinici i pazienti hanno ricevuto Lymphoseek entro un massimo di 30 ore prima dell'intervento chirurgico. Un contatore gamma portatile (rappresentato da una qualsiasi sonda per la rivelazione di raggi gamma portatile) è stato usato in fase intraoperatoria per identificare i linfonodi sentinella che localizzano il tecnezio Tc 99m. Negli studi clinici con Lymphoseek, gli sperimentatori hanno impiegato una regola di soglia per la localizzazione positiva del tecnezio Tc 99m, stimata utilizzando i conteggi della radioattività di fondo più tre deviazioni standard dal livello di conteggio di fondo medio (ossia la *regola del 3-sigma*, che rappresenta una differenza probabile >99,7% rispetto al fondo) [vedere Tabella 4]. I conteggi di fondo sono stati in genere determinati dal tessuto distale di almeno 20 centimetri rispetto al sito di iniezione.

**Tabella 4: Esempio di soglia con la regola del 3-sigma**

Conteggio di fondo <sup>a</sup>	Valore di soglia 3-sigma
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

<sup>a</sup> Media di tre conteggi da 2 secondi o un conteggio da 10 secondi

- Tutti gli agenti di mappatura linfatica utilizzano elementi del sistema linfatico per la distribuzione. L'imaging e la rilevazione dei linfonodi sentinella con Lymphoseek dipendono dal suo specifico bersaglio molecolare e dal legame alle cellule reticoloendoteliali all'interno dei linfonodi. La distorsione dell'architettura e della funzione del sistema linfatico di base, per precedente esteso intervento chirurgico, radiazione o malattia metastatica, può comportare una riduzione della localizzazione di Lymphoseek nei linfonodi. Sulla base degli studi clinici, il tasso di localizzazione (percentuale di tutti i pazienti con almeno un nodo caldo) e il grado di localizzazione (numero medio di noduli caldi per paziente) di Lymphoseek non dipendono dalla tecnica di iniezione del radiofarmaco. L'uso di Lymphoseek è destinato a integrare la palpazione, l'ispezione visiva e altre procedure importanti per la localizzazione dei linfonodi. La mappatura linfatica intraoperatoria mediante rivelazione di raggi gamma può iniziare già 15 minuti dopo l'iniezione ed entro 30 ore (per l'intervento chirurgico previsto il giorno successivo) dalla somministrazione di Lymphoseek.
- Dopo l'iniezione di Lymphoseek, può essere condotto l'imaging con rivelazione di raggi gamma esterno. Il tempo raccomandato per l'imaging preoperatorio è 15 minuti dopo l'iniezione, ma può iniziare già dopo 10 minuti. Le procedure di imaging preoperatorio efficaci comprendono scintigrafia con gamma camera planare, SPECT e SPECT/TC. Sebbene siano complementari al sondaggio dei raggi gamma

intraoperatorio, tali immagini acquisite non devono essere considerate sostitutive di un sondaggio intraoperatorio competente e completo mediante una sonda di rivelazione dei raggi gamma portatile.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agencia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.