

BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lymphoseek 50 µg radiofarmaceutisk præparationssæt

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 50 µg tilmanocept.

Radionuklidet indgår ikke i præparationssættet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Radiofarmaceutisk præparationssæt.

Hætteglasset indeholder et sterilt, pyrogenfrit, hvidt til let gulligt lyofiliseret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1. Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

Radioaktivt mærket Lymphoseek er indiceret til billeddannelse og intraoperativ detektion af de skildvagtlymfeknuder, der dræner primærtumor hos voksne patienter med brystkræft, melanom eller lokaliseret pladecellekarcinom i mundhulen.

Ekstern billeddannelse og intraoperativ vurdering kan foretages med gammadetektor.

4.2. Dosering og administration

Dette lægemiddel er kun til hospitalsbrug.

Lægemidlet bør kun administreres af sundhedspersoner med teknisk ekspertise i at foretage og fortolke kortlægning af skildvagtlymfeknuder.

Dosering

Den anbefalede dosis er 50 µg tilmanocept, der er radioaktivt mærket med technetium Tc 99m til 18,5 MBq ved operation samme dag eller 74 MBq ved operation den påfølgende dag. Dosen på 50 µg bør ikke justeres efter legemsvægt. Det samlede injicerede mængde bør ikke overstige 50 µg tilmanocept og en total maksimal mængde radioaktivitet på 74 MBq pr. dosis.

Det anbefalede tidspunkt for billeddannelse er mindst 15 minutter efter injektion. Intraoperativ kortlægning af lymfeknuder kan begynde allerede 15 minutter efter injektion.

Patienter, der skal opereres samme dag som injektionen, skal have 18,5 MBq af det technetium Tc 99m-radioaktivt mærkede præparat. Administrationen skal finde sted højst 15 timer før planlagt operation og intraoperativ detektion.

Patienter, der skal opereres dagen efter injektionen, skal have 74 MBq af det technetium Tc 99m-radioaktivt mærkede præparat. Administrationen skal finde sted højst 30 timer før planlagt operation og intraoperativ detektion.

Særlige populationer

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Den administrerede mængde aktivitet til sådanne patienter bør vurderes nøje, da der er mulighed for øget strålingseksponering. Strålingsdosis til patienten vil ikke overstige 2,28 mSv, selv om intet af en dosis på 74 MBq udskilles.

Der er ikke udført omfattende dosisområde- eller dosisjusteringsundersøgelser med lægemidlet hos normale eller særlige populationer. Farmakokinetikken af technetium Tc 99m-tilmanocept hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke karakteriseret (se pkt. 5.2).

Ældre

Ældre patienter over 65 år (32 %) er vurderet i de kliniske undersøgelser, uden at der er konstateret sikkerhedsproblemer. Der anbefales ikke dosisjustering på grundlag af alder.

Pædiatrisk population

Lymfoseeks sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data.

Administration

Dette lægemiddel skal mærkes radioaktivt, før det indgives til patienten. Det radioaktivt mærkede præparat er en klar, farveløs opløsning uden synlige partikler.

Efter radioaktiv mærkning kan præparatet enten administreres ved intradermal, subkutan, intratumoral eller peritumoral injektion.

Ved melanom anvendes intradermal administration som én enkelt injektion eller flere injektioner.

Ved brystkræft administreres præparatet intradermalt, subareolært (enkelthinjektion eller flere injektioner) eller peritumoralt (fordelt på flere injektioner).

Ved pladecellekarcinom i mundhulen anvendes peritumoral administration (fordelt på flere injektioner).

Hvert 50 µg hætteglas indeholder et overskud for at sikre, at der kan indgives 50 µg tilmanocept. Det kræver dog, at hætteglasset klargøres som anvist, og at der anvendes en 50 µg alikvot til en enkelt patientdosis.

Hvert injiceret volumen skal højst være 0,5 ml og mindst 0,1 ml. Det totale injicerede volumen må ikke være over 1,0 ml og ikke under 0,1 ml. Hvis præparatet fortyndes til større volumen end 1,0 ml, kan det påvirke *in vivo*-fordelingen af Lymfoseek.

Instruktioner for fremstilling og kontrol af den radiokemiske renhed af det radioaktive lægemiddel findes i pkt. 12.

Vedrørende forberedelse af patienten henvises til pkt. 4.4.

4.3. Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for nogen af komponenterne i det radioaktivt mærkede produkt.

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Potentiale for hypersensitivitetsreaktioner eller anafylaktiske reaktioner

Muligheden for hypersensitivitet, herunder svære livstruende eller fatale anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, bør altid have for øje.

Ved hypersensitivitetsreaktioner eller anafylaktiske reaktioner skal administrationen af lægemidlet øjeblikkelig standses, og intravenøs behandling om nødvendigt indledes. For at muliggøre øjeblikkelig intervention i akutte situationer skal de fornødne lægemidler og det fornødne udstyr såsom endotrakeal tube og ventilator være umiddelbart tilgængelige.

Individuel begrundelse af benefit/risk-forholdet

For hver patient skal eksponeringen for stråling kunne begrundes med den forventede fordel. Den administrerede aktivitet skal i alle tilfælde være så lav som rimeligt muligt for at opnå de nødvendige diagnostiske oplysninger.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Nøje afvejning af fordele og risici er nødvendig hos sådanne patienter, da der er mulighed for øget strålingseksponering. Den beregnede strålingsdosis til patienten vil ikke overstige 2,28 mSv, selv om intet af en dosis på 74 MBq udskilles.

Forberedelse af patienten

Patienten skal være velhydreret før påbegyndelse af undersøgelsen, og hyppig tømning af blæren i de første timer efter undersøgelsen vil nedsætte strålingseksponeringen af patienten.

Særlige advarsler

Præparatet indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Forholdsregler vedrørende fare for miljøet: se pkt. 6.6.

4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Anvendelse af meget store mængder af sporstoffer eller andre injicerede stoffer tidsmæssigt eller anatomisk tæt på Lymphoseek kan påvirke *in vivo*-fordelingen af Lymphoseek. Andre sporstoffer bør ikke injiceres inden for 30 minutter fra administration af Lymphoseek.

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6. Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder

Når et radioaktivt lægemiddel påtænkes anvendt til en kvinde i den fødedygtige alder, er det vigtigt at fastslå, om hun er gravid eller ikke. Har en kvinde sprunget en menstruation over, betragtes hun som gravid, indtil det modsatte er bevist. Ved tvivl om kvindens eventuelle graviditet (hvis hun har sprunget en menstruation over, hvis menstruationen er meget uregelmæssig, osv.), bør hun tilbydes alternative teknikker uden brug af ioniserende stråling (hvis de forefindes).

Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af Lymphoseek hos gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktionsundersøgelser hos dyr, og det vides ikke, om Lymphoseek kan medføre fosterskade ved administration til en gravid kvinde.

Anvendelse af radionuklider hos gravide kvinder medfører også bestråling af fosteret. Hos gravide bør sådanne undersøgelser derfor kun udføres, når de uundværlige, og den forventede fordel langt overstiger den risiko, der påføres moderen og fosteret.

Amning

Det vides ikke, om technetium Tc 99m-tilmanocept udskilles i modermælk.

Inden administration af radioaktive lægemidler til en kvinde, som ammer, bør det overvejes at udsætte administrationen af radionuklidet, til hun er ophørt med at amme, og at vælge de mest velegnede radioaktive lægemidler ud fra hensynet til udskillelsen af aktivitet i modermælk. Hvis administration anses for nødvendig, bør amningen afbrydes i 24 timer efter injektion, og den udmalkede mælk kasseres.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsundersøgelser hos dyr med Lymphoseek.

4.7. Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lymphoseek påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8. Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske undersøgelser med 553 patienter var de hyppigste bivirkninger:

- Irritation på injektionsstedet (0,7 %; 4 ud af 553 patienter)
- Smerte på injektionsstedet (0,2 %; 1 ud af 553 patienter)

Andre bivirkninger var ikke almindelige og var lette og kortvarige.

Liste over bivirkninger i tabelform

I de kliniske studier er der foretaget en vurdering af incidensen af nedenstående bivirkninger hos 553 personer over 18 år, som fik Lymphoseek. Disse reaktioner hang tidsmæssigt sammen med administration af Lymphoseek, men kunne skyldes administration af andre lægemidler til patienterne eller kirurgiske indgreb.

De bivirkninger, der blev observeret under de kliniske studier, er anført nedenfor efter hyppighedskategori. Hyppighedskategorierne defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Indenfor hver hyppighedskategori er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Bivirkning
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig: Hypercalcæmi
Nervesystemet	Ikke almindelig: Afasi, svimmelhed, hovedpine, paræstesi
Øjne	Ikke almindelig: Sløret syn
Hjerte	Ikke almindelig: Sinustakykardi

Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig: Rødmen
Mave-tarmkanalen	Ikke almindelig: Kvalme
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig: Hudirritation
Muskler, knogler og bindevæv	Ikke almindelig: Smerter i ekstremiteterne, muskuloskeletale smerter, nakkesmerter, smerter i kæben
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig: Vandladningstrang, pollakisuri
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig: Smerter i mammae
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig: Irritation på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, varmfølelse
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig: Smerter på incisionsstedet, serom, sårruptur

Eksponering for ioniserende stråling er forbundet med kræftfremkaldende virkning og potentiale for arvelige defekter. Da administration af den anbefalede maksimale aktivitet på 74 MBq medfører en effektiv dosis på 1,32 mSv til en voksen person (70 kg), forventes sandsynligheden for sådanne bivirkninger at være ringe.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9. Overdosering

Det samlede injicerede mængde bør ikke overstige 50 µg tilmanocept og en total maksimal mængde radioaktivitet på 74 MBq pr. dosis. Kronisk eller akut overdosering er usandsynlig på baggrund af den totale injicerede mængde.

Efter et dosisniveau på 3,7 gange den anbefalede dosis af Lymphoseek hos mennesker iagttoges ingen kliniske konsekvenser, hvilket ligeledes gælder 390 gange den forventede humane eksponering af tilmanocept hos dyr.

I tilfælde af administration af en overdosis af radioaktivitet bør den absorberede dosis om muligt mindskes ved at øge udskillelsen af radionuklidet fra kroppen gennem forceret diurese og hyppig tømning af blæren.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1. Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til nuklearmedicinske undersøgelser, tumordetektion, ATC-kode: V09IA09

Virkningsmekanisme

Lymphoseek er et receptor-målt radioaktivt lægemiddel, som er beregnet til hurtigt at trænge igennem lymfekar. Det har affinitet til, akkumuleres i og tilbageholdes i de primære prædiktive drænende lymfeknuder (skildvagtlymfeknuder). Det aktive indholdsstof tilmanocept bindes specifikt til mannosebindende receptorproteiner (CD206) på overfladen af makrofager og dendritceller. Makrofager findes i høje koncentrationer i lymfeknuderne.

Tilmanocept er et makromolekyle bestående af et antal enheder af diethylentriaminpentaacetat (DTPA) og

mannose, som hver er syntetisk bundet til et 10 kDa dextranskelet. Mannosen virker som substrat fra receptoren, og DTPA fungerer som chelaterende middel til mærkningen med Tc 99m. Middeldiameteren af tilmanocept er 7 nm, og denne lille molekylstørrelse fremmer overgangen til lymfekarrene, resulterende i hurtig og ensartet clearance fra injektionsstedet.

Efter rekonstitution og mærkning injiceres Lymphoseek tæt på tumoren og anvendes til præoperativ gammadetektionsbilleddannelse i forbindelse med et stationært gammakamera (scintigrafi), enkeltfotonemissionstomografi (SPECT), eller SPECT/computertomografi (SPECT/CT) og/eller intraoperativt i forbindelse med en gammadetektorsonde til lokalisering af skildvagtlymfeknuder i de lymfekar, der dræner tumoren.

I *in vitro*-forsøg udviste technetium Tc 99m-tilmanocept specifik og stærk binding til humane CD206-receptorer med en primær affinitet til bindingsstedet på $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. I kliniske fase 1-undersøgelser bliver ca. 0,5-1,8 % af dosis akkumuleret i de drænende lymfeknuder ved specifik binding efter 30 minutter. Bindningen af technetium Tc 99m-tilmanocept er uafhængig af tumorens art eller sværhed.

Klinisk virkning

I de kliniske fase 3-undersøgelser kunne der detekteres technetium Tc 99m-tilmanocept i skildvagtlymfeknuder i løbet af 10 minutter. Ved analyse med ekstern gammabilleddannelse er det bundne technetium Tc 99m-tilmanocept påvist at blive tilbageholdt i de samme drænende lymfeknuder i op til 30 timer. Der blev foretaget præoperativ lymfoscintigrafi hos 100 % af melanompatienterne, 100 % af patienter med pladecellekarcinom i hoved og hals, og 82 % af patienter med brystkræft. Den totale overensstemmelse mellem lymfeknudernes lokalisering (bestemt ved påvisning af radioaktivitet) ved præoperativ lymfoscintigrafi og intraoperativ lymfeknudeundersøgelse var 97,8 % for alle patienter.

I de kliniske fase 3-undersøgelser hos patienter med brystkræft, som var kortlagt både med technetium Tc 99m-tilmanocept og blå vitalfarvning, kunne der foretages lokalisering med technetium Tc 99m-tilmanocept hos 99,91 % af patienterne, og i gennemsnit blev der lokaliseret 2,08 skildvagtlymfeknuder pr. patient ved metaanalyse med faste effekter. Disse andele var signifikant større ($p < 0,0001$) end ved metaanalyse med tilfældige effekter af lokaliseringsprocenten med kolloidale midler til lymfeknudekortlægning i klinisk praksis i Europa, som fremgår af den publicerede litteratur. I en metaanalyse med faste effekter af to fase 3-undersøgelser blev der lokaliseret technetium Tc 99m-tilmanocept i 99,99 % af de exciserede lymfeknuder, der blev farvet blå ved vitalfarvning (konkordans). Alternativt blev der lokaliseret blå vitalfarvning i 66,96 % af de exciserede lymfeknuder, der var detekteret med technetium Tc 99m-tilmanocept (omvendt konkordans).

I de kliniske fase 3-undersøgelser hos melanompatienter, som var kortlagt både med technetium Tc 99m-tilmanocept og blå vitalfarvning, blev der lokaliseret technetium Tc 99m-tilmanocept hos 99,89 % af patienterne med gennemsnitligt 2,30 skildvagtlymfeknuder pr. patient ved metaanalyse af faste effekter. Disse andele var signifikant større ($p < 0,0001$) end ved metaanalyse med tilfældige effekter af den lokaliseringsprocent, der opnås ved anvendelse af kolloidale midler til lymfeknudekortlægning i klinisk praksis i Europa ifølge den publicerede litteratur. I en metaanalyse med faste effekter af to fase 3-undersøgelser blev der lokaliseret technetium Tc 99m-tilmanocept i 99,99 % af de exciserede lymfeknuder, der blev farvet blå ved vitalfarvning (konkordans). Alternativt blev der lokaliseret blå vitalfarvning i 63,50 % af de exciserede lymfeknuder, der var detekteret med technetium Tc 99m-tilmanocept (omvendt konkordans).

I én klinisk fase 3-undersøgelse hos patienter med intraoralt eller kutant pladecellekarcinom lokaliserede technetium Tc 99m-tilmanocept skildvagtlymfeknuder hos 97,59 % af de patienter, der fik foretaget lymfeknudeundersøgelse. Ved sammenligning med den patologiske status af lymfeknuder indsamlet ved fuldstændig lymfeknudedissektion blev der korrekt lokaliseret technetium Tc 99m-tilmanocept i skildvagtlymfeknuder, der var prædiktive for indhold af metastatisk tumorvæv, hos 38 af 39 patienter, med en andel af falske negative resultater på 2,56 %. Technetium Tc 99m-tilmanocept udviste en total

nøjagtighed på 98,80 % til identifikation af sande positive og sande negative patienter ved sammenholdelse med patologien af de lokaliserede lymfeknuder.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Lymphoseek i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til diagnostisk visualisering af lymfedrængen af maligne solide tumorer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Der er udført to kliniske fase 1-undersøgelser hos brystkræftpatienter og én fase 1-undersøgelse hos patienter med melanom. Formålet med undersøgelserne indbefattede radiofarmakokinetisk vurdering af Lymphoseek.

Fordeling

I én fase 1-undersøgelse hos brystkræftpatienter udviste Lymphoseek ved alle de tre testede doser (4, 20 og 100 µg) hurtig clearance fra injektionsstedet (eliminationshastighedskonstant 0,222/h til 0,278/h).

Optagelsen af technetium Tc 99m-tilmanocept i den primære skildvagtlymfeknude var dosisafhængig ($p=0,009$): Injektion af Lymphoseek i en dosis af 4, 20 og 100 µg bevirkede koncentrationer i de primære skildvagtlymfeknuder (L_{SN}) på henholdsvis $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol and $10,58 \pm 8,43$ pmol technetium Tc 99m-tilmanocept. Den procentdel af den injicerede dosis, der nåede den primære skildvagtlymfeknude ($\%ID_{SN}$), var henholdsvis $0,05 \% \pm 0,10 \%$, $0,52 \% \pm 0,38 \%$ og $0,21 \% \pm 0,17 \%$ hos grupperne på 4, 20 og 100 µg Lymphoseek. $\%ID$ pr. g i plasma for de to dosisniveauer nåede maksimum ved fire timer; gennemsnitsværdierne for doserne på 4 og 100 µg var henholdsvis $0,0090 \% / g \pm 0,0048 \% / g$ and $0,0039 \% / g \pm 0,0046 \% / g$. For en dosis på 20 µg blev spidsværdien nået ved 2,5 timer med en middel $\%ID/g$ på $0,0023 \% / g \pm 0,0005 \% / g$.

I den anden fase 1-undersøgelse hos patienter med brystkræft, hvor patienterne fik injiceret 20 µg Lymphoseek, var den gennemsnitlige eliminationshastighedskonstant for technetium Tc 99m-tilmanocept 0,299/h, og lægemidlets halveringstid på injektionsstedet var 2,6 h. $\%ID_{SN}$ var $1,68 \pm 1,22 \%$ i den gruppe, der blev injiceret tre timer før operation, og $1,81 \% \pm 2,19 \%$ i den gruppe, der blev injiceret 16 timer før operation.

I fase 1-undersøgelsen hos patienter med melanom var eliminationshastighedskonstanten for clearance fra injektionsstedet ved alle tre undersøgte doser (20, 100 og 200 µg) mellem 0,227/h og 0,396/h, svarende til en halveringstid af lægemidlet på injektionsstedet på 1,75 til 3,05 h. Optagelsen af technetium Tc 99m-tilmanocept i den primære skildvagtlymfeknude var dosisafhængig: Injektion af Lymphoseek i en dosis af 100, 20 og 200 µg bevirkede koncentrationer i skildvagtlymfeknuderne (L_{SN}) på henholdsvis $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol og $58,2 \pm 41,2$ pmol technetium Tc 99m-tilmanocept. $\%ID_{SN}$ optaget i den primære lymfeknude var 0,50 % for 20 µg dosen, 0,35 % for 100 µg dosen og 0,58 % for 200 µg dosen af Lymphoseek. $\%ID$ pr. g i plasma for de to dosisniveauer nåede maksimum ved 15 minutter; gennemsnitsværdien for doserne på 20 og 200 µg var henholdsvis $0,0104 \% / g \pm 0,0135 \% / g$ og $0,0065 \% / g \pm 0,0082 \% / g$. Ved en dosis på 100 µg nåedes spidsværdien ved 1 og 2 timer med en middel $\%ID/g$ på $0,0018 \% / g \pm 0,001 \% / g$ på begge tidspunkter.

Elimination

Technetium Tc 99m-tilmanocept udskilles primært gennem nyrerne. Metaboliseringen af technetium Tc 99m-tilmanocept er ikke undersøgt eksperimentelt. Tilmanocept kan i leveren metaboliseres til sine molekylære bestanddele, dvs. dextran (som udskilles renalt og/eller metaboliseres videre til glukose), mannose (en endogen sukkerart) og diethylenetriaminpentaacetat (som udskilles gennem nyrerne). Ligesom metabolitter i almindelighed, navnlig de, hvor leveren spiller en betydelig rolle i eliminationen, udskilles technetium Tc 99m-tilmanocept i nogen grad gennem galden.

$\%ID$ for lever, nyre og blære, beregnet ved helkropsscanning af patienter med brystkræft 1, 2,5 og 12 timer

efter administration, var på alle tidspunkter under 2,6 % (for alle dosisniveauer under ét). %ID for lever, nyrer og blære, beregnet ud fra helkropsscanning af patienter med melanom 1 og 12 timer efter administration, var mellem 1,1 % og 3,1 % ved 1 time og aftog alle til under 1 % inden for 12 timer.

5.3. Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1. Hjælpemidler

Trehalosedihydrat
Glycin (E640)
Natriumascorbat (E301)
Tinchloriddihydrat (E512)
Natriumhydroxid (E524)
Saltsyre, fortyndet (E507)

6.2. Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6 og 12.

6.3. Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas
18 måneder.

Efter radioaktiv mærkning
6 timer. Må ikke opbevares over 25°C. Opbevares med passende strålingsafskærmning.

Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, har brugeren ansvaret for opbevaringstider og -betingelser indtil anvendelsen.

6.4. Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.
Hætteglasset skal opbevares i yderkartonen for at beskytte det mod lys.

Opbevaringsforhold efter radioaktiv mærkning af lægemidlet: se pkt. 6.3

Radioaktive lægemidler skal opbevares i overensstemmelse med nationale bestemmelser for radioaktive materialer.

6.5. Emballagetype og pakningsstørrelser

8 ml hætteglas type I med prop af butylgummi og afrikningskapsel. Hvert hætteglas indeholder 50 µg tilmanocept.

Pakningsstørrelse: 1 og 5 hætteglas.

6.6. Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generel advarsel

Radioaktive lægemidler må kun modtages, anvendes og administreres af autoriserede personer i specielt indrettede kliniske lokaler. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse skal ske i overensstemmelse med de relevante bestemmelser og/eller påkrævede tilladelser fra den kompetente officielle organisation.

Radioaktive lægemidler skal dispenseres på en måde, der opfylder kravene til såvel strålingssikkerhed som farmaceutisk kvalitet. Der skal træffes passende aseptiske forholdsregler.

Hætteglassets indhold er kun bestemt til fremstilling og radioaktiv mærkning af Lymphoseek og må ikke administreres direkte til patienten uden forudgående fremstilling. Hvert 50 µg hætteglas indeholder et overskud for at sikre, at der kan indgives 50 µg tilmanoept. Det kræver dog, at hætteglasset klargøres som anvist, og at der anvendes en 50 µg alikvot til en enkelt patientdosis; alt overskydende materiale skal kasseres efter rekonstitution og anvendelse (se pkt. 12).

For instruktioner om rekonstitution og radioaktiv mærkning af lægemidlet før administration, se pkt. 12. Det radioaktivt mærkede præparat er en klar, farveløs opløsning uden synlige partikler.

Hvis hætteglassets integritet på noget tidspunkt brydes under klargøring af lægemidlet, må det ikke anvendes.

Administration af præparatet skal ske på en måde, der minimerer risikoen for kontaminering af præparatet og bestråling af operatørerne.

Tilstrækkelig afskærmning er påbudt.

Hætteglassets indhold er ikke radioaktivt, før det er klargjort. Efter tilsætning af natriumpertechnetat (^{99m}Tc) skal det endelige præparat derimod være tilstrækkelig afskærmet.

Ved administration af radioaktive lægemidler udsættes andre personer for risiko for ydre bestråling eller kontaminering fra spild af urin, opkast osv. Der skal derfor træffes forholdsregler til beskyttelse mod stråling i overensstemmelse med nationale bestemmelser.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/955/002

EU/1/14/955/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2014

Dato for seneste fornyelse: 16. september 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11. DOSIMETRI

Technetium (^{99m}Tc) fremstilles ved hjælp af en ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator og henfalder med udsendelse af gammastråling med en middelenergi på 140 keV og en halveringstid på 6,02 timer til technetium (^{99}Tc), der på grund af sin lange halveringstid på $2,13 \times 10^5$ år kan betragtes som kvasi-stabilt.

Den beregnede strålingsdosis for en række organer er baseret på MIRD-referencepersonen og MIRD S-værdier og er beregnet ud fra biologiske data om optagelse i organer og clearance fra blodet.

Strålingsdosis til organer og væv på en gennemsnitspatient (70 kg) pr. MBq radioaktivt mærket Lymphoseek er angivet i tabel 1 og tabel 2.

Tabel 1. Beregnet absorberet dosis fra Lymphoseek hos patienter med brystkræft^a

Beregnet absorberet strålingsdosis for brystkræft, mGy/MBq	
Målorgan	Voksne
hjerne	0,0002
mamma (injektionsstedet)	0,0897
galdeblærevæg	0,0019
væggen af nedre del af tyktarmen	0,0007
tyndtarm	0,0005
ventrikel	0,0010
væggen af øvre del af tyktarmen	0,0007
nyre	0,0101
lever	0,0018
lunger	0,0020
muskel	0,0005
ovarier	0,0101
rød knoglemarv	0,0007
knogle	0,0010
milt	0,0015

testes	0,0027
thymus	0,0063
thyroidea	0,0048
blære	0,0032
helkrop (blod) ^b	0,0011
Effektiv dosis (E) (mænd, mSv/MBq)	0,01600
Effektiv dosis (E) (kvinder, mSv/MBq)	0,01785

^a beregnet ud fra data for 18 brystkræftpatienter, som fik fire peritumorale injektioner på 4, 20 og 100 µg Lymphoseek.

^b Blod repræsenterer helkropseksposering adskilt fra uafhængige målinger af andre organer og væv.

Tabel 2. Beregnet absorberet dosis fra Lymphoseek hos patienter med melanom^a

Beregnet absorberet strålingsdosis for melanom, mGy/MBq	
Målorgan	Voksne med melanom
hjerne	0,0050
mamma (injektionsstedet)	0,0427
galdeblærevæg	0,0038
væggen af nedre del af tyktarmen	0,0031
tyndtarm	0,0032
ventrikel	0,0030
væggen af øvre del af tyktarmen	0,0031
nyre	0,0150
lever	0,0050
lunger	0,0032
muskel	0,0024
ovarier	0,0162
rød knoglemarv	0,0027
knogle	0,0047
milt	0,0032
testes	0,0056
thymus	0,0031
thyroidea	0,0025

blære	0,0076
helkrop (blod) ^b	0,0030
Effektiv dosis (E) (mænd, mSv/MBq)	0,01094
Effektiv dosis (E) (kvinder, mSv/MBq)	0,01357

^a Beregnet ud fra data for 18 patienter med melanom, som fik fire intradermale injektioner på 20, 100 og 200 µg Lymphoseek.

^b Blod repræsenterer helkropseksposering adskilt fra uafhængige af målinger af andre organer og væv.

12. INSTRUKTIONER FOR FREMSTILLING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

Strålingssikkerhed – håndtering af præparatet

Ved håndtering af Lymphoseek skal der anvendes vandtætte handsker, effektiv strålingsafskærmning og træffes passende sikkerhedsforanstaltninger for at undgå unødigt strålingseksposering af patienter, ansatte, klinisk personale og andre personer.

Radioaktive lægemidler skal anvendes af og under kontrol af sundhedspersoner med særlig oplæring og erfaring i sikker anvendelse og håndtering af radionuklider, og hvis erfaring og uddannelse er godkendt af den relevante myndighedsinstans, der har beføjelse til at udstede tilladelse til anvendelse af radionuklider.

Instruktioner for technetium Tc 99m-mærkning af hætteglasset med tilmanocept-pulver 50 µg

Almindelige forhold

Bestanddelene i sættet er sterile, pyrogenfrie og udelukkende bestemt til fremstilling af Lymphoseek.

Uklargjorte komponenter fra hætteglasset i sættet må ikke administreres direkte til en patient.

Til fremstilling og administration skal anvendes aseptiske procedurer.

Følg passende forholdsregler for strålingssikkerhed under fremstilling og administration. Radioaktivt mærket Lymphoseek skal være afskærmet for at undgå eksponering for stråling.

Det anvendte eluat fra technetium Tc 99m-generatoren skal være elueret højst otte timer forinden. For at opnå størst mulig radiokemisk renhed skal der til rekonstitution benyttes friskt eluat fra en technetium Tc 99m-generator.

De reaktioner, der finder sted ved mærkning med technetium Tc 99m, afhænger af, om tinionen er til stede i reduceret tilstand. Til rekonstitution af dette sæt må ikke anvendes natriumpertechnetat (Tc 99m) injektionsvæske indeholdende oxidanter. Hætteglassene lukkes i nitrogen. Luft og oxygen er skadeligt for indholdet i hætteglasset, hvorfor der ikke må tilføres luft til hætteglasset.

Lymphoseek, radioaktivt mærket injektionsvæske, opløsning, skal anvendes senest 6 timer efter rekonstitution. Dosen skal på administrationstidspunktet indeholde mindst den tilsigtede mængde Tc 99m-radioaktivitet til operation samme dag (18,5 MBq) eller næste dag (74 MBq).

Bestemmelse af det injicerede volumen

Lymphoseek kan administreres til en patient som én enkelt injektion eller flere injektioner. Før fremstilling skal den påtænkte injektionsteknik være fastlagt, ligesom det antal injektioner, der skal anvendes til patienten.

Til hver injektion skal der klargøres en separat sprøjte. Volumenet i det rekonstituerede hætteglas med radioaktivt mærket Lymphoseek bestemmes ved hjælp af tabel 3 nedenfor på grundlag af det planlagte antal injektionssprøjter og det planlagte totale injektionsvolumen pr. patient.

Hvert hætteglas med Lymphoseek vil efter rekonstitution og radioaktiv mærkning indeholde 50 µg samt et overskud, når det er fremstillet i henhold til instruktionerne og administreres som anført i tabel 3. Overskuddet er 12,5 µg for at muliggøre testning af den radiokemiske renhed og for at sikre, at der kan indgives 50 µg tilmanoept. Alt indholdet i hætteglasset må ikke gives til en enkelt patient. Det radioaktivt mærkede præparat skal anvendes senest 6 timer efter, at det er fremstillet. Kassér ikke-anvendt præparat.

Tabel 3: Injektioner af Lymphoseek, fordelt på injektionsvolumen

Ønsket antal injektioner	Totalt volumen, der skal injiceres	Totalt rekonstitueret volumen i hætteglas
1 x 0,1 ml injektionsvæske	0,1 ml	0,125 ml
5 x 0,1 ml injektionsvæske eller 2 x 0,25 ml injektionsvæske eller 1 x 0,5 ml injektionsvæske	0,5 ml	0,625 ml
5 x 0,2 ml injektionsvæske eller 4 x 0,25 ml injektionsvæske eller 2 x 0,5 ml injektionsvæske	1,0 ml	1,25 ml

Fremgangsmåde ved fremstilling

Til fremstilling af opløsningen af radioaktivt mærket Lymphoseek fra sættet anvendes aseptisk teknik efter følgende fremgangsmåde:

- Inden radioaktiv mærkning skal hætteglasset med tilmanoept-pulver efterses for beskadigelse. Brug ikke hætteglasset, hvis dets integritet fremtræder brudt.
- Til radioaktiv mærkning anvendes en opløsning af natriumpertechnetat (Tc 99m) fra en technetium Tc 99m-generator senest 8 timer efter, at den er elueret.
- Undgå lufttilførsel til hætteglasset med tilmanoept-pulver før og under radioaktiv mærkning.
- Med en steril sprøjte og aseptisk teknik trækkes ca. 23,1 MBq eller 92,5 MBq natriumpertechnetat (Tc 99m) opløsning op enten i et volumen på ca. 0,125 ml (til et hætteglas med rekonstitueret volumen 0,125 ml) eller ca. 0,5 ml (til et hætteglas med rekonstitueret volumen på 0,625 ml eller 1,25 ml). Bestem sprøjtens indhold af technetium Tc 99m-aktivitet i en dosiskalibrator.
- Inden radioaktiv mærkning noteres den radioaktive aktivitet i det rekonstituerede hætteglas, dato og klokkeslæt, udløbstid og batchnummer i rubrikken hertil på etiketten til hætteglasset med radioaktivt præparat, og etiketten sættes på hætteglasset med tilmanoept-pulver. Anbring hætteglasset i en strålingsafskærmning, og aftør membranen med en alkoholvædet serviet.
- Med aseptisk teknik tilsættes natriumpertechnetat (Tc 99m)-opløsningen (fra trin d ovenfor) til hætteglasset med tilmanoept-pulver. Uden at trække nålen op fjernes et tilsvarende volumen headspace gas. Undgå lufttilførsel.
- Fjern nålen, ryst hætteglasset forsigtigt, så indholdet blandes, og lad det stå ved stuetemperatur i mindst 15 minutter.
- Tilsæt om nødvendigt steril natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) aseptisk til det radioaktivt mærkede indhold i hætteglasset med tilmanoept-pulver, så volumenet af det rekonstituerede indhold i hætteglasset bliver 0,125 ml, 0,625 ml eller 1,25 ml, før patientens dosis fyldes i en eller flere sprøjter. Træk et tilsvarende volumen headspace gas op, så trykket udlignes.
- Bestem det totale indhold af radioaktivitet i det radiomærkede hætteglas med en dosiskalibrator. Notér technetium Tc 99m-aktivitetens koncentration, totalvolumen, assay-tidspunkt og -dato, udløbstidspunkt

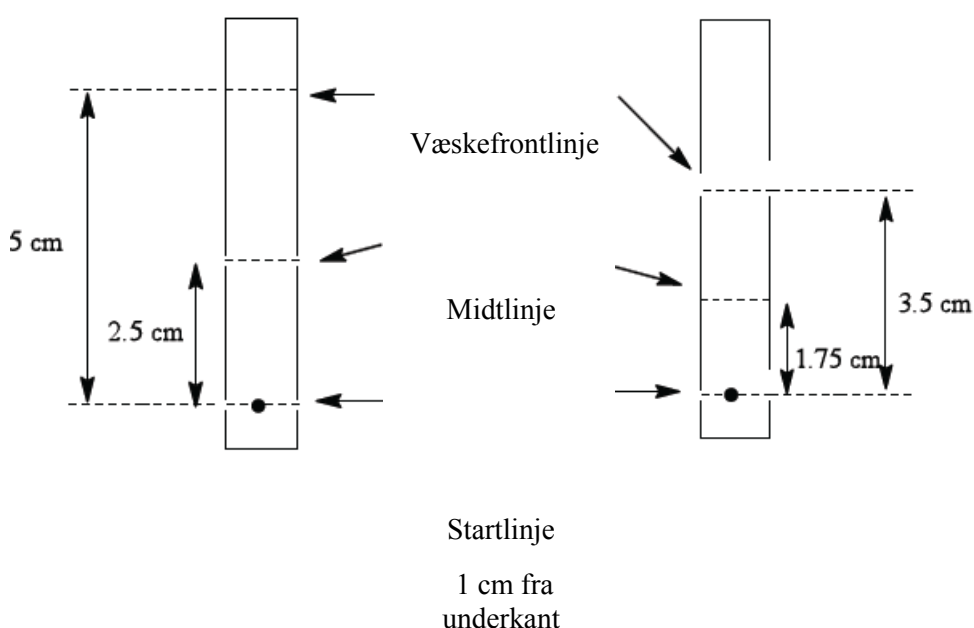
og batchnummer på mærkaten til afskærmningen, der følger med sættet. Påsæt mærkaten på afskærmningen.

- j. Bestem den radiokemiske renhed af det radioaktivt mærkede præparat som beskrevet nedenfor.
- k. Træk det nødvendige volumen radioaktivt mærkede præparat op, og fyld det i det nødvendige antal sprøjter. Foretag assay på sprøjten eller sprøjterne i en dosiskalibrator. Notér mængden af radioaktivitet, assay-dato og -tidspunkt samt udløbstidspunkt (må ikke overstige 6 timer fra fremstillingstidspunktet) på en sprøjteetiket, og sæt den på sprøjten eller sprøjterne.
- l. Opbevar det radioaktivt mærkede præparat i en afskærmning. Må ikke opbevares over 25 °C. Skal anvendes inden udløbstidspunktet, der er angivet på etiketten.

Bestemmelse af den radiokemiske renhed af radioaktivt mærket Lymphoseek

Bestem den radiokemiske renhed af det radioaktivt mærkede Lymphoseek ved instant tyndtlagskromatografi (ITLC) enten med Whatman Grade 1, 3MM, 31ET Chr eller Biodex 150-001 Red Strips (cellulosekromatografipapir) efter følgende metode:

- a. Afsæt kromatografistrimlens startpunkt, midtlinje og væskefrontlinje med blyant som vist nedenfor:



Whatman Grade 1, 3MM,
31ET Chromatography strimmel

Biodex 150-001 Red Strips

- b. Påfør en lille dråbe (3-10 µl) af det radioaktivt mærkede præparat midt på startlinjen på kromatografistrimlen.
- c. Anbring strimlen i kromatografikammeret, der indeholder 1 ml acetone som løbevæske. Lad løbevæsken vandre til væskefrontlinjen (5 cm fra underkanten på Whatman-strimler, og 3,5 cm på Biodex-strimler) Tag strimlen ud af kammeret, lad den tørre, og klip den midt over. Tæl hver halvdel af strimlen med passende tælleudstyr (dosiskalibrator eller multikanalanalysator).
- d. Beregn den radiokemiske renhedsprocent (% RCP) på følgende måde:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Tællinger (aktivitet) i nederste halvdel}}{\text{Tællinger (aktivitet) i nederste halvdel} + \text{tællinger (aktivitet) i øverste halvdel}} \times 100$$

- e. Anvend ikke det radioaktivt mærkede Lymphoseek, hvis den radiokemiske renhed er mindre end 90 %.

Billedoptagelse/kortlægning af skildvagtlymfeknuder

Brystkræft, melanom og pladecellekarcinom i mundhulen hos voksne:

- I de kliniske undersøgelser fik patienterne Lymphoseek op til 30 timer før operationen. Intraoperativt blev anvendt håndholdt gammataæller (svarende til enhver håndholdt gammasonde) til påvisning af skildvagtlymfeknuder, der lokaliserer technetium Tc 99m. I de kliniske undersøgelser med Lymphoseek anvendte undersøgerne en tærskelregel for positiv lokalisering af technetium Tc 99m. Tærsklen var baggrundsaktiviteten plus tre gange standardafvigelsen på middel-baggrundsaktiviteten (dvs. *tre sigma-reglen*, der repræsenterer en sandsynlighed på >99.7 % for afvigelse fra baggrunds niveauet) (se tabel 4). Baggrundsaktiviteten blev typisk målt i væv mindst 20 cm distalt for injektionsstedet.

Tabel 4: Eksempel på tre-sigma tærskelværdi

Baggrundstælling ^a	Tre-sigma tærskel
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Gennemsnittet af tre tællinger i 2 sekunder eller én tælling i 10 sekunder

- Alle stoffer til lymfeknudekortlægning fordeles gennem lymfesystemet. Afbildning og påvisning af skildvagtlymfeknuder med Lymphoseek bygger på stoffets specifikke molekulære affinitet og binding til retikuloendoteliale celler i lymfeknuderne. Forstyrrelse af det underliggende lymfesystems arkitektur og funktion som følge af forudgående omfattende kirurgiske indgreb, bestråling eller metastatisk sygdom kan forringe lokaliseringen af Lymphoseek i lymfeknuderne. Lokaliseringsandelen (den procentdel af alle patienterne, der har mindst én radioaktiv lymfeknude) og lokaliseringsgraden (det gennemsnitlige antal radioaktive lymfeknuder pr. patient) for Lymphoseek afhænger ikke af den radiofarmaceutiske injektionsteknik, baseret på de kliniske undersøgelser. Lymphoseek er til anvendelse som supplement til palpation, visuel undersøgelse og andre vigtige procedurer til lokalisering af lymfeknuder. Intraoperativ lymfeknudekortlægning ved gammadetektion kan begynde allerede 15 minutter efter injektion og senest 30 timer (ved operation den påfølgende dag) efter administration af Lymphoseek.
- Efter injektion af Lymphoseek kan der foretages ekstern gamma-billeddannelse. Præoperativ billeddannelse anbefales foretaget 15 minutter efter injektion, men kan allerede begynde efter 10 minutter. Effektive præoperative billeddannelsesprocedurer er planar gamma-scintigrafi, SPECT og SPECT/CT. Disse er et supplement til intraoperativ brug af gammasonde, men må ikke betragtes som en erstatning for kompetent og grundig intraoperativ sondering med håndholdt gammasonde.

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

Der skal indsendes en opdateret RMP:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Yderkarton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lymphoseek 50 µg radiofarmaceutisk præparationssæt
tilmanocept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 50 µg tilmanocept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

Trehalosedihydrat

Glycin (E640)

Natriumascorbat (E301)

Tinchloriddihydrat

Natriumhydroxid (E524)

Saltsyre, fortyndet (E507)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Radiofarmaceutisk præparationssæt

1 hætteglas

5 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Anvisninger for rekonstitution og radioaktiv mærkning af præparatet er vedlagt i pakningen.

Til injektion efter radioaktiv mærkning.

Til intradermal, subkutan, intratumoral eller peritumoral anvendelse efter radioaktiv mærkning med natriumpertechnetat (^{99m}Tc).

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

Den radioaktivt mærkede opløsning kan anvendes i 6 timer ved opbevaring under 25 °C

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.

Hætteglasset skal opbevares i yderkartonen for at beskytte det mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/955/002	1 hætteglas
EU/1/14/955/001	5 hætteglas

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglasetiket

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Lymphoseek 50 µg radiofarmaceutisk præparationssæt
tilmanocept

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til injektion efter radioaktiv mærkning med natriumpertechnetat (^{99m}Tc).

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

Indeholder et overskud

Navidea

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket til påsætning på afskærmning efter radioaktiv mærkning

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Lymphoseek 50 µg injektionsvæske, opløsning
technetium (^{99m}Tc)-tilmanocept

Til intradermal, subkutan, intratumoral eller peritumoral anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til injektion

3. UDLØBSDATO

Skal anvendes senest 6 timer efter radioaktiv mærkning.

EXP: _____Klokkeslæt/dato

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL ENHEDER

Total aktivitet: _____MBq

Totalt volumen: _____ml

Kalibreringstidspunkt: _____Klokkeslæt/dato

6. ANDET

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Indeholder et overskud.



B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Lymphoseek 50 µg radiofarmaceutisk præparationsæt tilmanocept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du bruger dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg den nuklearmedicinske læge, der har opsyn med undersøgelsen, hvis der er mere du vil vide.
- Tal med den nuklearmedicinske læge, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Lymphoseek
3. Sådan får du Lymphoseek
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kun til diagnostisk brug hos voksne. Det betyder, at det bruges ved brystkræft, melanom og mundhulekræft til at skaffe oplysninger om sygdommen. Det er ikke til behandling af sygdommen.

Før det anvendes, skal pulveret i hætteglasset med tilmanocept blandes med det radioaktive lægemiddel natriumpertechnetat (som indeholder ^{99m}Tc). Derved dannes stoffet technetium (^{99m}Tc)-tilmanocept.

Da technetium (^{99m}Tc)-tilmanocept indeholder en lille smule radioaktivitet, kan det gøre dele af kroppen synlige for lægerne ved undersøgelser, så de bedre kan se, om kræften har bredt sig til lymfeknuderne i nærheden af svulsten. Lymfeknuderne nærmest svulsterne kaldes "skildvagtlymfeknuder". Det er til disse lymfeknuder, der er størst sandsynlighed for, at kræftcellerne har bredt sig. Når Lymphoseek har fundet skildvagtlymfeknuderne, kan de fjernes og kontrolleres for at se, om de indeholder kræftceller. Lymphoseek finder lymfeknuderne og kan påvises med et særligt kamera eller en særlig detektor.

Anvendelsen af Lymphoseek medfører faktisk udsættelse for små mængder radioaktivitet. Din egen læge og den nuklearmedicinske læge har vurderet, at risikoen ved strålingen opvejes af den kliniske fordel, du vil få af undersøgelsen med det radioaktive lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du får Lymphoseek

Du må ikke få Lymphoseek

Hvis du er allergisk over for tilmanocept eller nogen af de andre indholdsstoffer i det radioaktivt mærkede lægemiddel (som er anført i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt den nuklearmedicinske læge, inden du får Lymphoseek:

- hvis du tidligere har oplevet tegn på en allergisk reaktion (anført i afsnit 4) efter at have fået Lymphoseek
- hvis du har problemer med nyrerne eller leveren.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke til brug hos børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Lymphoseek

Fortæl det altid til den nuklearmedicinske læge, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, og naturlægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge den nuklearmedicinske læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Før du tager dette lægemiddel, skal du sige det til den nuklearmedicinske læge, hvis du kan tænkes at være gravid, hvis du har sprunget en menstruation over, eller hvis du ammer.

Er du i tvivl, er det vigtigt, at du spørger den nuklearmedicinske læge, der har opsyn med undersøgelsen.

Hvis du er gravid, vil den nuklearmedicinske læge kun give dette lægemiddel til dig, hvis fordelen forventes at opveje risiciene.

Hvis du ammer, skal den udmalkede brystmælk kasseres i 24 timer efter indgift af Lymphoseek. Spørg den nuklearmedicinske læge om, hvornår du kan begynde at amme igen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det anses for usandsynligt, at Lymphoseek vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Din egen læge og den nuklearmedicinske læge vil fortælle dig, hvornår det er sikkert at køre, efter at du er blevet opereret.

Lymphoseek indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Det er således stort set "natriumfrit".

3. Sådan får du Lymphoseek

Dette lægemiddel er kun til hospitalsbrug.

Der gælder strenge lovbestemmelser for anvendelse, håndtering og bortskaffelse af radioaktive lægemidler. Lymphoseek vil kun blive anvendt i særlige, kontrollerede lokaler. Præparatet må kun håndteres og gives til dig af personale, der er oplært i at anvende det på sikker måde. De pågældende vil drage særlig omsorg for, at præparatet anvendes på sikker måde, og vil holde dig orienteret om, hvad de foretager sig.

Den nuklearmedicinske læge, der har opsyn med undersøgelsen, vil fastsætte den mængde Lymphoseek, der skal anvendes i dit tilfælde. Det vil være den mindste mængde, der er nødvendig for at undersøgelsen kan give de nødvendige oplysninger.

Den mængde, der gives til voksne, er normalt mellem 18,5 og 74 MBq (megabecquerel, måleenheden for radioaktivitet).

Dosis kan opdeles i mindre mængder. Lægen kan altså således give flere injektioner i området omkring svulsten.

Før du får Lymphoseek skal du:

Følge anvisningerne fra din læge eller den nuklearmedicinske læge.

Indgift af Lymphoseek og udførelse af undersøgelsen

Lymphoseek indsprøjtes under huden, under brystvorten eller i eller omkring svulsten. Placeringen afhænger af svulstens art.

Lymphoseek gives enten dagen før operationen eller på operationsdagen.

Undersøgelsens varighed

Den nuklearmedicinske læge vil fortælle dig, hvor længe undersøgelsen normalt varer.

Den nuklearmedicinske læge bruger et særligt kamera til at påvise Lymphoseek. Kirurgen bruger billederne til at se, hvor skildvagtlymfeknuderne befinder sig. Kirurgen vil desuden bruge et apparat, der finder ^{99m}Tc -delen af lægemidlet. ^{99m}Tc viser kirurgen, hvor skildvagtlymfeknuderne befinder sig.

Når skildvagtlymfeknuden er fundet, fjerner kirurgen den. Hvis der er flere end én skildvagtlymfeknude, vil disse også blive fjernet. Derefter bliver skildvagtlymfeknuderne kontrolleret for at se, om kræftcellerne har bredt sig til dem.

Når du har fået Lymphoseek

Den nuklearmedicinske læge vil fortælle dig, om du skal træffe særlige forholdsregler efter at have fået dette lægemiddel. Kontakt lægen, hvis der er mere, du vil vide.

Hvis du har fået for meget Lymphoseek

Det er usandsynligt, at du vil få en overdosis, da du får en specielt opmålt mængde Lymphoseek, der kontrolleres omhyggeligt af den læge, der har opsyn med undersøgelsen. Skulle du alligevel få en overdosis, vil du få den nødvendige behandling.

Spørg den nuklearmedicinske læge, der har opsyn med undersøgelsen, hvis der er noget du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel:

Ikke almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 100 behandlede):

- irritation eller smerter på indsprøjtningstedet (herunder brystet og huden)
- operationssåret gør ondt, åbner sig eller afgiver væske
- kvalme eller svimmelhed
- sløret syn
- talebesvær
- hovedpine
- hurtig hjerterytme
- hyppig vandladning eller stærk vandladningstrang
- varmfølelse, prikken og stikken eller smerter i lemmerne, skulderen, nakken eller kæben
- rødmen
- for højt calciumindhold i blodet

Dette radioaktive lægemiddel afgiver små mængder ioniserende stråling, der er forbundet med minimal risiko for kræft og arvelige defekter.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige

bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Du skal ikke selv opbevare dette lægemiddel. Opbevaringen af Lymphoseek vil ske under speciallægens ansvar i særlige lokaler. Radioaktive lægemidler skal opbevares efter nationale bestemmelser for radioaktive materialer.

Følgende oplysninger er udelukkende tiltænkt speciallægen.

Anvend ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten efter "Exp". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Hætteglasset skal opbevares i yderkartonen for at beskytte det mod lys.

Den radioaktivt mærkede opløsning er stabil i 6 timer ved højst 25 °C.

Det radioaktivt mærkede præparat er en klar, farveløs opløsning uden synlige partikler. Den må ikke bruges, hvis der er synlige partikler og/eller misfarvning.

Radioaktive lægemidler skal bortskaffes i overensstemmelse med nationale retningslinjer for radioaktive materialer. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lymphoseek indeholder:

- Det aktive stof er tilmanocept. Hvert hætteglas indeholder 50 µg tilmanocept.
- De øvrige indholdsstoffer er trehalosedihydrat, glycin (E640), natriumascorbat (E301), tinchloriddihydrat, natriumhydroxid (E524) og saltsyre, fortyndet (E507).

Udseende og pakningsstørrelser

Før det anvendes, skal pulveret i hætteglasset blandes med et andet lægemiddel, natriumpertechnetat. Derved dannes stoffet technetium (^{99m}Tc)-tilmanocept.

Pakningsstørrelser

Hætteglassene leveres i en karton med 1 eller 5 hætteglas

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Det fuldstændige produktresumé for Lymphoseek medfølger som en afrivningsfolder sidst i den trykte indlægsseddel i pakningen, så læger og sundhedspersonale kan få supplerende videnskabelige og praktiske oplysninger om administration og anvendelse af dette radioaktive lægemiddel.

Se produktresuméet [produktresuméet er indeholdt i kartonen].