

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lymphoseek 50 Mikrogramm Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 50 Mikrogramm Tilmanocept.

Das Radionuklid ist nicht Bestandteil des Kits.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel.

Die Durchstechflasche enthält ein steriles, nicht pyrogenes, weißes bis weißliches lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Radioaktiv markiertes Lymphoseek wird angewendet bei der Bildgebung und der intraoperativen Detektion von Wächterlymphknoten im Lymphabflussgebiet von primären Tumoren bei erwachsenen Patienten mit Mammakarzinom, Melanom oder lokalisiertem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.

Die externe Bildgebung und die intraoperative Beurteilung können mithilfe eines Gammastrahlendetektionsgeräts durchgeführt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist nur zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

Das Arzneimittel sollte ausschließlich durch Angehörige von Gesundheitsberufen verwendet werden, die spezielle Kenntnis und Erfahrung hinsichtlich der Durchführung und Interpretation des Wächterlymphknoten-Mapping haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 50 Mikrogramm Tilmanocept, radioaktiv markiert mit 18,5 MBq Technetium-99m (Tc-99m) für einen chirurgischen Eingriff am selben Tag oder mit 74 MBq Tc-99m für einen chirurgischen Eingriff am nächsten Tag. Die Dosis von 50 Mikrogramm sollte nicht dem Körpergewicht entsprechend verändert werden. Die gesamte injizierte Menge an Tilmanocept sollte 50 Mikrogramm und die Gesamtmenge an Radioaktivität sollte 74 MBq pro Injektion nicht überschreiten.

Es wird empfohlen, die Bildgebung frühestens 15 Minuten nach der Injektion vorzunehmen. Das intraoperative Mapping von Lymphknoten kann bereits 15 Minuten nach der Injektion begonnen werden.

Patienten, bei denen Operation und Injektion für denselben Tag geplant sind, erhalten mit 18,5 MBq Technetium-99m radioaktiv markiertes Arzneimittel. Die Anwendung sollte innerhalb von 15 Stunden vor der für den Eingriff und den intraoperativen Nachweis vorgesehenen Zeit erfolgen.

Patienten, bei denen die Operation für den Tag nach der Injektion geplant ist, erhalten mit 74 MBq Technetium-99m radioaktiv markiertes Arzneimittel. Die Anwendung sollte innerhalb von 30 Stunden vor der für den Eingriff und den intraoperativen Nachweis vorgesehenen Zeit erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Leber- oder Niereninsuffizienz

Die zu verwendende Aktivität muss sorgfältig erwogen werden, da bei diesen Patienten eine erhöhte Strahlenexposition auftreten kann. Die Strahlendosis für den Patienten würde auch dann 2.28 mSv nicht überschreiten, wenn keinerlei Elimination der verwendeten 74 MBq erfolgen würde.

Eingehende Untersuchungen zum Dosisbereich des Arzneimittels und zur Dosisanpassung bei normalen und besonderen Patientengruppen wurden nicht durchgeführt. Die Pharmakokinetik von Tc-99m-Tilmanocept wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Ältere Patienten ab 65 Jahren (32 %) wurden in klinischen Studien untersucht; dabei zeigten sich keine Sicherheitsprobleme. Eine Dosisanpassung entsprechend dem Alter wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lymphoseek bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel muss vor der Gabe an den Patienten radioaktiv markiert werden. Das radioaktiv markierte Arzneimittel ist eine klare, farblose Lösung, die keine sichtbaren Partikel enthält.

Nach der radioaktiven Markierung kann das Arzneimittel durch intradermale, subkutane, intratumorale oder peritumorale Injektion gegeben werden.

Bei Melanomen erfolgt die Anwendung intradermal in Form einer einzelnen Injektion oder verteilt auf mehrere Injektionen.

Bei Mammakarzinomen wird die Anwendung intradermal, subareolär (einzelne Injektion oder verteilt auf mehrere Injektionen) oder peritumoral (verteilt auf mehrere Injektionen) vorgenommen.

Bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle erfolgt die Anwendung peritumoral (verteilt auf mehrere Injektionen).

Jede Durchstechflasche mit 50 Mikrogramm enthält ein zusätzliches Sicherheitsvolumen, um sicherzustellen, dass 50 Mikrogramm Tilmanocept verabreicht werden können. Es ist jedoch erforderlich, die Durchstechflasche wie beschrieben vorzubereiten und für eine einzelne Gabe an einen Patienten ein Aliquot von 50 Mikrogramm zu verwenden.

Das Volumen einer einzelnen Injektion sollte 0,5 ml nicht überschreiten und nicht unter 0,1 ml liegen. Das gesamte Injektionsvolumen sollte 1,0 ml nicht überschreiten und nicht unter 0,1 ml liegen. Eine Verdünnung des Arzneimittels auf Volumina über 1,0 ml könnte die Verteilung von Lymphoseek *in vivo* beeinflussen.

Anweisungen zur Zubereitung des radioaktiven Arzneimittels und zur Kontrolle der radiochemischen Reinheit, siehe Abschnitt 12.

Hinweise zur Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen einen der Bestandteile des radioaktiv markierten Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Möglichkeit einer Überempfindlichkeit oder anaphylaktischer Reaktionen

Die Möglichkeit einer Überempfindlichkeit bis hin zu schweren, lebensbedrohenden oder tödlichen anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen muss stets berücksichtigt werden.

Wenn es zu Überempfindlichkeit oder anaphylaktischen Reaktionen kommt, muss die Anwendung des Arzneimittels sofort unterbrochen werden. Gegebenenfalls ist eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Um in Notfällen umgehende Maßnahmen ergreifen zu können, müssen die Arzneimittel und die Ausrüstung, die in solch einem Fall erforderlich sind, wie z. B. ein Endotrachealtubus und ein Beatmungsgerät, sofort verfügbar sein.

Nutzen-Risiko-Abwägung für den einzelnen Patienten

Die Strahlenexposition muss sich bei jedem einzelnen Patienten durch den zu erwartenden Nutzen rechtfertigen lassen. Die verwendete Aktivität sollte in jedem Fall so gering wie vernünftigerweise möglich sein, um die erforderlichen diagnostischen Informationen erhalten zu können.

Nieren- und Leberinsuffizienz

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss sorgfältig abgewogen werden, da bei diesen Patienten eine erhöhte Strahlenexposition auftreten kann. Die errechnete Strahlendosis für den Patienten würde auch dann 2.28 mSv nicht überschreiten, wenn keinerlei Elimination der verwendeten 74 MBq erfolgen würde (siehe Abschnitt 4.2).

Vorbereitung des Patienten

Der Patient sollte vor Beginn der Untersuchung gut hydriert sein. Häufiges Wasserlassen während der ersten Stunden nach der Untersuchung trägt dazu bei, die Strahlenexposition des Patienten zu reduzieren.

Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Umweltrisiken, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Injektion von sehr großen Volumina von Tracing-Agenzien oder anderen Injektibila in zeitlicher oder anatomischer Nähe zu Lymphoseek kann die Verteilung von Lymphoseek *in vivo* beeinflussen. Innerhalb von 30 Minuten vor oder nach der Anwendung von Lymphoseek sollten keine weiteren Tracing-Agenzien injiziert werden.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn die Gabe von radioaktiven Arzneimitteln an eine Frau im gebärfähigen Alter geplant ist, muss zuvor unbedingt festgestellt werden, ob sie schwanger ist. Jede Frau, bei der die Monatsblutung ausgeblieben ist, sollte so lange als schwanger betrachtet werden, bis das Gegenteil bewiesen ist. Wenn eine Frau sich in Bezug auf eine mögliche Schwangerschaft nicht sicher ist (wenn eine Periode ausgeblieben ist, wenn die Periode sehr unregelmäßig ist usw.) sollten der Patientin andere Methoden (sofern verfügbar) angeboten werden, bei denen die Verwendung ionisierender Strahlung nicht erforderlich ist.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lymphoseek bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Lymphoseek bei Gabe an eine Schwangere eine Schädigung des Fötus verursachen kann.

Radionuklidverfahren, die bei Schwangeren vorgenommen werden, führen auch zu einer Strahlenexposition des Fötus. Daher sollten nur unbedingt erforderliche Untersuchungen während der Schwangerschaft durchgeführt werden, bei denen der wahrscheinliche Nutzen das Risiko für die Mutter und den Fötus bei Weitem überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tc-99m-Tilmanocept in die Muttermilch übergeht.

Bevor radioaktive Arzneimittel an eine stillende Mutter gegeben werden, sollte die Möglichkeit erwogen werden, die Anwendung des Radionuklids zu verschieben, bis die Mutter das Stillen beendet hat. Des Weiteren sollte überlegt werden, welches radioaktive Arzneimittel am besten geeignet ist, wobei der Übergang von Radioaktivität in die Muttermilch zu berücksichtigen ist. Wenn die Anwendung als notwendig erachtet wird, muss das Stillen in den auf die Gabe von Lymphoseek folgenden 24 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Milch muss verworfen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zur Fertilität wurden mit Lymphoseek nicht durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lymphoseek hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit 553 Patienten traten folgende sehr häufige Nebenwirkungen auf:

- Reizung an der Injektionsstelle (0,7 %; 4 von 553 Patienten)
- Schmerzen an der Injektionsstelle (0,2 %; 1 von 553 Patienten)

Andere Nebenwirkungen traten gelegentlich auf und waren von mildem Schweregrad und kurzer Dauer.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Inzidenz der Nebenwirkungen, die nachstehend aufgelistet sind, wurde in klinischen Studien mit 553 Probanden ab einem Alter von 18 Jahren bestimmt, die Lymphoseek erhielten. Diese Reaktionen standen in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Lymphoseek und waren möglicherweise auf andere Arzneimittel, die den Patienten gegeben wurden, oder auf chirurgische Eingriffe zurückzuführen.

Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach ihrer Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeitsgruppen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich: Hyperkalzämie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: Aphasie, Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie
Augenerkrankungen	Gelegentlich: Verschwommenes Sehen
Herzkrankungen	Gelegentlich: Sinustachykardie
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich: Hitzegefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Hautreizung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich: Schmerzen in Extremitäten, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Nackenschmerzen, Kieferschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich: Harndrang, Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich: Brustschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Reizung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Hitzegefühl
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich: Schmerzen an der Inzisionsstelle, Serom, Wunddehiszenz

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung kann Krebs auslösen und es besteht die Möglichkeit einer Entwicklung von Erbschäden. Da bei Verwendung der maximal empfohlenen Aktivität von 74 MBq an einen Erwachsenen (70 kg) die effektive Dosis 1.32 mSv beträgt, ist davon auszugehen, dass diese Nebenwirkungen mit nur geringer Wahrscheinlichkeit auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die gesamte injizierte Menge an Tilmanocept sollte 50 Mikrogramm und die Gesamtmenge an Radioaktivität sollte 74 MBq pro Injektion nicht überschreiten. Angesichts der injizierten Gesamtmenge ist es unwahrscheinlich, dass es zu einer chronischen oder akuten Überdosierung kommt.

Bei Injektion des 3,7-Fachen der empfohlenen Dosis von Lymphoseek bei Menschen oder bei Exposition von Tieren gegenüber dem 390-Fachen der bei Menschen zu erwartenden Exposition gegenüber Tilmanocept wurden keine klinischen Folgen beobachtet.

Im Falle der Anwendung einer Überdosis an Strahlung mit Tilmanocept sollte die vom Patienten absorbierte Dosis, wenn möglich, verringert werden, indem die Elimination des Radionuklids aus dem Körper durch häufige Blasenentleerung oder durch forcierte Diurese und häufige Blasenentleerung beschleunigt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, Tumorerkennung, ATC-Code: V09IA09.

Wirkmechanismus

Lymphoseek ist ein auf einen bestimmten Rezeptor abzielendes, für einen schnellen Abtransport über die Lymphgefäße konzipiertes radioaktives Arzneimittel. Es reichert sich in primären, prädiagnostisch besonders relevanten Lymphknoten in ableitenden Lymphbahnen an (Wächterlymphknoten). Der Wirkstoff, Tilmanocept, bindet spezifisch an Mannose-bindende Rezeptorproteine (CD206), die sich an der Oberfläche von Makrophagen und dendritischen Zellen befinden. Makrophagen kommen in hohen Konzentrationen in Lymphknoten vor.

Tilmanocept ist ein Makromolekül, das aus mehreren Einheiten von Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) und Mannose besteht, die synthetisch mit einem 10-kDa-Dextrangerüst verbunden sind. Die Mannose fungiert als Substrat für den Rezeptor, die DTPA als Chelatbildner zur Markierung mit Technetium-99m. Der mittlere Durchmesser von Tilmanocept beträgt 7 nm. Diese geringe Molekülgröße ermöglicht einen beschleunigten Transport in Lymphkanäle, was zu einer raschen und reproduzierbaren Clearance an der Injektionsstelle führt.

Nach Rekonstituierung und radioaktiver Markierung wird Lymphoseek in unmittelbarer Nähe des Tumors injiziert und es wird zur präoperativen Gamma-Bildgebung mithilfe einer stationären Gammakamera (Szintigraphie), der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) oder der SPECT/Computertomographie (SPECT/CT) und/oder zur intraoperativen Lokalisierung von Wächterlymphknoten in den ableitenden Lymphbahnen des Tumors mithilfe einer Gammasonde verwendet.

Bei *In-vitro*-Studien zeigte Technetium-99m-Tilmanocept eine spezifische und starke Bindung an menschliche CD206-Rezeptoren, mit einer Affinität für die primäre Bindungsstelle von $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. In klinischen Studien der Phase 1 akkumulierten etwa 0,5 bis 1,8 % der verwendeten Dosis innerhalb von 30 Minuten in ableitenden Lymphknoten durch spezifische Bindung. Die Bindung von Tc-99m-Tilmanocept ist unabhängig vom Typ oder Schweregrad des Tumors.

Klinische Wirksamkeit

In klinischen Studien der Phase 3 war Tc-99m-Tilmanocept innerhalb von 10 Minuten in Wächterlymphknoten nachweisbar. Durch externe Gamma-Bildgebung ließ sich zeigen, dass das gebundene Tc-99m-Tilmanocept bis zu 30 Stunden in demselben ableitenden Lymphknoten zurückgehalten wurde. Bei 100 % der Melanompatienten, 100 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich und 82 % der Patientinnen mit Mammakarzinom wurde eine präoperative Lymphszintigraphie durchgeführt. Die Gesamtrate der Übereinstimmung zwischen der durch präoperative Lymphszintigraphie einerseits und durch intraoperative Messung der Lymphknoten andererseits ermittelten Lokalisation der Radioaktivität in Lymphknoten betrug 97,8 % bei allen Patienten.

In klinischen Studien der Phase 3 an Mammakarzinompatientinnen, bei denen ein Mapping sowohl mit Technetium-99m-Tilmanocept als auch mit blauem Vitalfarbstoff vorgenommen wurde, war Tc-99m-Tilmanocept bei 99,91 % der Patientinnen in im Mittel 2,08 lokalisierten Wächterlymphknoten pro Patientin lokalisiert. Es wurde eine Metaanalyse anhand eines Modells mit festen Effekten durchgeführt. Mit kolloidalen Agenzien für das lymphatische Mapping, wie sie in der klinischen Praxis in Europa verwendet werden, war die Lokalisationsrate signifikant höher ($p < 0,0001$), wobei die Metaanalyse anhand eines Modells mit Zufallseffekten erfolgte (publizierte Literatur). Gemäß einer Metaanalyse mit fixen Effekten von zwei Phase-3-Studien war Tc-99m-Tilmanocept in 99,99 % der mit blauem Vitalfarbstoff gefärbten entnommenen Lymphknoten lokalisiert (Konkordanz). Umgekehrt war der Vitalfarbstoff in 66,96 % der

entnommenen Lymphknoten lokalisiert, die mit Tc-99m-Tilmanocept detektiert worden waren (reverse Konkordanz).

In klinischen Studien der Phase 3 an Melanompatienten, bei denen ein Mapping sowohl mit Technetium-99m-Tilmanocept als auch mit blauem Vitalfarbstoff vorgenommen wurde, war Tc-99m-Tilmanocept gemäß Metaanalyse anhand eines Modells mit festen Effekten bei 99,89 % der Patienten in im Mittel 2,30 lokalisierten Wächterlymphknoten pro Patient lokalisiert. Mit kolloidalen Agenzien für das lymphatische Mapping, wie sie in der klinischen Praxis in Europa verwendet werden, war die Lokalisationsrate signifikant höher ($p < 0,0001$), wobei die Metaanalyse anhand eines Modells mit Zufallseffekten erfolgte (publizierte Literatur). Gemäß einer Metaanalyse mit fixen Effekten von zwei Phase-3-Studien war Tc-99m-Tilmanocept in 99,99 % der mit blauem Vitalfarbstoff gefärbten entnommenen Lymphknoten lokalisiert (Konkordanz). Umgekehrt war der Vitalfarbstoff in 63,50 % der entnommenen Lymphknoten lokalisiert, die mit Tc-99m-Tilmanocept detektiert worden waren (reverse Konkordanz).

In einer klinischen Studie der Phase 3 an Patienten mit intraoralem oder kutanem Plattenepithelkarzinom war Tc-99m-Tilmanocept bei 97,59 % der Patienten, deren Lymphknoten beurteilt wurden, in Wächterlymphknoten lokalisiert. Beurteilt anhand des pathologischen Status von Lymphknoten, die durch komplette Lymphonodektomie gewonnen wurden, war Tc-99m-Tilmanocept bei 38 von 39 Patienten korrekt in Wächterlymphknoten lokalisiert, die prädiktiv für Tumormetastasen waren, was einer Rate von falsch negativen Ergebnissen von 2,56 % entspricht. Die mit Tc-99m-Tilmanocept insgesamt erreichbare Genauigkeit bei der Identifizierung von falsch positiven und falsch negativen Patienten, beurteilt anhand des pathologischen Status der lokalisierten Lymphknoten, betrug 98,80 %.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lymphoseek eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Visualisierung des Lymphabflusses von soliden malignen Tumoren zu diagnostischen Zwecken gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es sind zwei klinische Studien der Phase 1 bei Mammakarzinompatientinnen und eine Phase-1-Studie bei Melanompatienten durchgeführt worden. Zu den Zielen der Studien gehörte die Beurteilung der Radiopharmakokinetik von Lymphoseek.

Verteilung

In einer Phase-1-Studie mit Mammakarzinompatientinnen zeigte Lymphoseek bei allen drei getesteten Dosen (4, 20 und 100 Mikrogramm) eine schnelle Clearance von der Injektionsstelle (Geschwindigkeitskonstante der Elimination im Bereich von 0,222/h bis 0,278/h). Die Aufnahme von Tc-99m-Tilmanocept in den primären Wächterlymphknoten nahm mit steigender Dosis zu ($p = 0,009$): Die Injektion von 4, 20 und 100 Mikrogramm Lymphoseek führte zu einem Gehalt an Tc-99m-Tilmanocept in primären Wächterlymphknoten (*sentinel node level*, L_{SN}) von $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol bzw. $10,58 \pm 8,43$ pmol. Der Prozentsatz der injizierten Dosis, der den primären Wächterlymphknoten ($\%ID_{SN}$) erreichte, betrug $0,05 \% \pm 0,10 \%$, $0,52 \% \pm 0,38 \%$ und $0,21 \% \pm 0,17 \%$ in der Gruppe mit der Dosis 4, 20 bzw. 100 Mikrogramm Lymphoseek. Der Plasma-%ID pro Gramm erreichte bei zwei Dosen den Höchstwert nach 4 Stunden. Der Mittelwert für die Dosen 4 und 100 Mikrogramm betrug $0,0090 \% / g \pm 0,0048 \% / g$ bzw. $0,0039 \% / g \pm 0,0046 \% / g$. Mit der Dosis 20 Mikrogramm wurde der Höchstwert nach 2,5 Stunden erreicht und der Mittelwert betrug $0,0023 \% / g \pm 0,0005 \% / g$.

In der zweiten Phase-1-Studie mit Mammakarzinompatientinnen, bei der den Patientinnen 20 Mikrogramm Lymphoseek injiziert wurde, betrug die mittlere Geschwindigkeitskonstante der Elimination von Tc-99m-Tilmanocept 0,299/h und die Halbwertszeit des Arzneimittels an der Injektionsstelle betrug 2,6 h. Der $\%ID_{SN}$ lag in der Gruppe mit Injektion von Lymphoseek 3 Stunden vor der Operation bei $1,68 \% \pm 1,22 \%$, in der Gruppe mit Injektion 16 Stunden vor der Operation bei $1,81 \% \pm 2,19 \%$.

In der Phase-1-Studie mit Melanompatienten wies Lymphoseek bei allen drei getesteten Dosen (20, 100 und

200 Mikrogramm) für die Clearance an der Injektionsstelle Eliminations-Geschwindigkeitskonstanten im Bereich von 0,227/h bis 0,396/h auf, was einer Halbwertszeit des Arzneimittels an der Injektionsstelle von 1,75 bis 3,05 h entspricht. Die Aufnahme von Tc-99m-Tilmanocept in den primären Wächterlymphknoten nahm mit steigender Dosis zu: Die Injektion von 20, 100 und 200 Mikrogramm Lymphoseek führte zu L_{SN} -Werten von $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol bzw. $58,2 \pm 41,2$ pmol Tc-99m-Tilmanocept. Der $\%ID_{SN}$, der in den primären Wächterlymphknoten aufgenommen wurde, betrug bei den Dosen 20 Mikrogramm, 100 Mikrogramm und 200 Mikrogramm Lymphoseek 0,50 %, 0,35 % bzw. 0,58 %. Der Plasma- $\%ID$ pro Gramm erreichte bei zwei Dosen den Höchstwert nach 15 Minuten: Der Mittelwert für die Dosen 20 und 200 Mikrogramm betrug $0,0104 \%/g \pm 0,0135 \%/g$ bzw. $0,0065 \%/g \pm 0,0082 \%/g$. Mit der Dosis 100 Mikrogramm wurde der Höchstwert nach 1 und 2 Stunden erreicht und der Mittelwert betrug zu jedem Zeitpunkt $0,0018 \%/g \pm 0,001 \%/g$.

Elimination

Tc-99m-Tilmanocept wird primär über die Nieren ausgeschieden. Die Metabolisierung von Tc-99m-Tilmanocept ist experimentell nicht untersucht worden. Möglicherweise wird Tilmanocept in der Leber in seine Bestandteile abgebaut, d. h. Dextran (wird über die Niere ausgeschieden und/oder weiter zu Glucose metabolisiert), Mannose (ein endogener Zucker) und Diethylentriaminpentaessigsäure (wird über die Niere ausgeschieden). Wie bei allen allgemeinen Metaboliten, insbesondere solchen, an deren Elimination die Leber einen messbaren Anteil hat, ist es wahrscheinlich, dass ein Teil der Elimination von Tc-99m-Tilmanocept über die Galle erfolgt.

Der $\%ID$ für die Leber, Nieren und Blase, berechnet anhand von Ganzkörper-Scans von Mammakarzinompatientinnen, die 1, 2,5 und 12 Stunden nach Anwendung aufgenommen wurden, lag zu allen Zeitpunkten unter 2,6 % (alle Dosen kombiniert). Der $\%ID$ für die Leber, Nieren und Blase, berechnet anhand von Ganzkörper-Scans von Melanompatienten, die 1 und 12 Stunden nach Anwendung aufgenommen wurden, lag nach 1 Stunde zwischen 1,1 % und 3,1 %, und alle Werte waren nach 12 Stunden auf unter 1 % abgesunken.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei akuter und wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trehalose-Dihydrat
Glycin (E640)
Natriumascorbat (E301)
Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (E512)
Natriumhydroxid (E524)
Salzsäure 36 % (E507)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den in den Abschnitten 6.6 und 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate.

Nach der radioaktiven Markierung

6 Stunden. Nicht über 25 °C lagern. Unter Verwendung einer geeigneten Strahlenabschirmung aufbewahren.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen Zeit und Bedingungen der Lagerung nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen für das Arzneimittel nach radioaktiver Markierung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss in Übereinstimmung mit nationalen Vorschriften für radioaktives Material erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

8-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Butylgummistopfen und Flip-off-Versiegelung. Jede Durchstechflasche enthält 50 Mikrogramm Tilmanocept.

Packungsgröße: 1 und 5 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeiner Warnhinweis

Radioaktive Arzneimittel sollten ausschließlich von dazu berechtigten Personen und in eigens dafür vorgesehenen Räumen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Der Empfang, die Lagerung, Anwendung, der Transport und die Entsorgung unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen und der Aufsicht der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist ausschließlich für die Zubereitung und radioaktive Markierung von Lymphoseek vorgesehen und darf dem Patienten nicht direkt und ohne vorherige Zubereitung gegeben werden. Jede Durchstechflasche mit 50 Mikrogramm enthält ein zusätzliches Sicherheitsvolumen, um sicherzustellen, dass 50 Mikrogramm Tilmanocept verabreicht werden können. Es ist jedoch erforderlich, die Durchstechflasche wie beschrieben vorzubereiten und für eine einzelne Gabe an einen Patienten ein Aliquot von 50 Mikrogramm zu verwenden. Nach Rekonstitution und Verwendung verbliebenes Material sollte verworfen werden, siehe Abschnitt 12.

Anweisungen für die Rekonstitution und die radioaktive Markierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12. Das radioaktiv markierte Arzneimittel ist eine klare, farblose Lösung, die keine sichtbaren Partikel enthält.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit dieser Durchstechflasche beeinträchtigt wird, darf sie nicht verwendet werden.

Die Anwendung sollte so erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination durch das Arzneimittel und einer Strahlenexposition der Anwender auf ein Minimum reduziert wird. Geeignete Abschirmungsmaßnahmen sind zwingend erforderlich.

Der Inhalt des Kits ist vor der extemporanen Zubereitung nicht radioaktiv. Nach Zugabe von ^{99m}Tc -Natriumpertechnetat ist jedoch eine geeignete Abschirmung der fertigen Zubereitung erforderlich.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung bzw. durch Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. November 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

11. DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wird mithilfe eines ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-Generators erzeugt und zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer mittleren Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden in Technetium (^{99m}Tc), das wegen seiner langen Halbwertszeit von $2,13 \times 10^5$ Jahren als quasi-stabil angesehen werden kann.

Die Abschätzung der Strahlendosis für eine Reihe von Organen stützt sich auf das MIRD-Phantom und MIRD-S-Werte und wurde anhand von biologischen Daten zur Organaufnahme und Blut-Clearance berechnet.

Die Strahlendosen in Organen und Geweben eines Durchschnittspatienten (70 kg) pro MBq radioaktiv markiertes Lymphoseek sind in Tabelle 1 und 2 gezeigt.

Tabelle 1. Geschätzte absorbierte Dosis von Lymphoseek bei Patientinnen mit Mammakarzinom^a

Geschätzte absorbierte Strahlendosis bei Mammakarzinom, mGy/MBq	
Zielorgan	Erwachsene
Gehirn	0,0002
Brust (Injektionsstelle)	0,0897
Gallenblasenwand	0,0019
Wand des unteren Dickdarms	0,0007
Dünndarm	0,0005
Magen	0,0010
Wand des oberen Dickdarms	0,0007
Niere	0,0101
Leber	0,0018
Lunge	0,0020
Muskeln	0,0005
Eierstöcke	0,0101
Rotes Knochenmark	0,0007
Knochen	0,0010
Milz	0,0015
Hoden	0,0027
Thymusdrüse	0,0063
Schilddrüse	0,0048
Harnblasenwand	0,0032
Gesamter Körper (Blut) ^b	0,0011
Effektive Dosis [E] (Männer, mSv/MBq)	0,01600
Effektive Dosis [E] (Frauen, mSv/MBq)	0,01785

^a Errechnet anhand der Daten von 18 Patientinnen mit Mammakarzinom, die vier peritumorale Injektionen von 4, 20 und 100 Mikrogramm Lymphoseek erhalten hatten.

^b Der Wert für das Blut repräsentiert die Exposition des gesamten Körpers, getrennt von den unabhängig bestimmten Werten für andere Organe und Gewebe.

Tabelle 2. Geschätzte absorbierte Dosis von Lymphoseek bei Melanom-Patienten^a

Geschätzte absorbierte Strahlendosis bei Melanom, mGy/MBq	
Zielorgan	Erwachsene mit Melanom
Gehirn	0,0050
Brust (Injektionsstelle)	0,0427
Gallenblasenwand	0,0038
Wand des unteren Dickdarms	0,0031
Dünndarm	0,0032
Magen	0,0030
Wand des oberen Dickdarms	0,0031
Niere	0,0150
Leber	0,0050
Lunge	0,0032
Muskeln	0,0024
Eierstöcke	0,0162
Rotes Knochenmark	0,0027
Knochen	0,0047
Milz	0,0032
Hoden	0,0056

Thymusdrüse	0,0031
Schilddrüse	0,0025
Harnblasenwand	0,0076
Gesamter Körper (Blut) ^b	0,0030
Effektive Dosis [E] (Männer, mSv/MBq)	0,01094
Effektive Dosis [E] (Frauen, mSv/MBq)	0,01357

^a Errechnet anhand der Daten von 18 Melanompatienten, die vier intradermale Injektionen von 20, 100 und 200 Mikrogramm Lymphoseek erhalten hatten.

^b Der Wert für das Blut repräsentiert die Exposition des gesamten Körpers, getrennt von den unabhängig bestimmten Werten für andere Organe und Gewebe.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Strahlensicherheit – Umgang mit dem Arzneimittel

Verwenden Sie wasserdichte Handschuhe, eine wirksame Strahlenabschirmung und ergreifen Sie geeignete Sicherheitsmaßnahmen, wenn Sie Lymphoseek handhaben, um unnötige Strahlenexposition von Patienten, berufsbedingt strahlenexponierten Arbeitskräften, Klinikpersonal und anderen Personen zu vermeiden.

Radioaktive Arzneimittel sollten nur von oder unter Aufsicht von Angehörigen von Gesundheitsberufen verwendet werden, die aufgrund einer speziellen Schulung und ihrer Erfahrung für den sicheren Umgang mit Radionukliden qualifiziert sind und deren Erfahrung und Schulung von der für die Erteilung von Umgangsgenehmigungen mit Radionukliden zuständigen Behörden anerkannt wurde.

Anleitung für die radioaktive Markierung von Tilmanocept Pulver 50 Mikrogramm in der Durchstechflasche mit Technetium-99m

Allgemeine Überlegungen

Der Inhalt der zum Kit gehörigen Durchstechflasche ist steril, nicht pyrogen und ausschließlich zur Zubereitung von Lymphoseek vorgesehen. Der unmarkierte Flascheninhalt darf einem Patienten nicht direkt gegeben werden.

Führen Sie die Zubereitung und Anwendung des radioaktiven Arzneimittels unter aseptischen Bedingungen durch.

Ergreifen Sie bei der Zubereitung und Anwendung geeignete Strahlenschutzmaßnahmen. Verwenden Sie für das radioaktiv markierte Lymphoseek eine Strahlenabschirmung, um Strahlenexposition zu vermeiden.

Verwenden Sie nur Eluat aus einem Technetium-99m-Generator, der innerhalb eines vorangegangenen Zeitraums von 8 Stunden eluiert worden ist. Um höchste radiochemische Reinheit sicherzustellen, sollte die Rekonstitution mit frischem Eluat aus einem Technetium-99m-Generator erfolgen.

Bei Markierungsreaktionen mit Technetium-99m muss das Zinn(II)-Ion im reduzierten Zustand gehalten werden. Tc-99m-Natriumpertechnetat-Injektionen, die Oxidantien enthalten, sollten zur Rekonstitution dieses Kits nicht verwendet werden. Die Durchstechflaschen werden unter Stickstoff versiegelt. Luft oder Sauerstoff schädigen den Inhalt der Durchstechflaschen, daher sollten die Durchstechflaschen nicht belüftet werden.

Die Lösung mit dem radioaktiv markierten Lymphoseek sollte innerhalb von 6 Stunden nach der Rekonstitution verwendet werden. Die Dosis darf zum Zeitpunkt der Anwendung nicht weniger als die vorgesehene Menge an radioaktivem Tc-99m für eine Operation am selben Tag (18,5 MBq) oder am nächsten Tag (74 MBq) betragen.

Bestimmung des Injektionsvolumens

Lymphoseek kann dem Patienten als einzelne oder in Form von mehreren Injektionen gegeben werden. Legen Sie vor der Zubereitung die Injektionstechnik und die Anzahl der Injektionen fest, die dem jeweiligen Patienten gegeben werden soll. Bereiten Sie für jede Injektion eine separate Spritze vor. Legen Sie auf der Grundlage der geplanten Anzahl an Injektionsspritzen und des für den Patienten geplanten Gesamtinjektionsvolumens (siehe nachstehende Tabelle 3) das Volumen an Lymphoseek fest, das nach der Rekonstitution und radioaktiven Markierung in der Durchstechflasche vorliegen soll.

Jede Durchstechflasche mit Lymphoseek enthält nach der Rekonstitution und der radioaktiven Markierung 50 Mikrogramm an Arzneimittel mit einem zusätzlichen Sicherheitsvolumen, wenn die Zubereitung der Anleitung entsprechend und die Anwendung gemäß den Angaben in Tabelle 3 erfolgt. Das Sicherheitsvolumen beträgt 12,5 Mikrogramm, um die radiochemische Reinheit zu überprüfen und um sicherzustellen, dass 50 Mikrogramm Tilmanocept verabreicht werden können. Ein einzelner Patient sollte nicht den gesamten Inhalt der Durchstechflasche erhalten. Das radioaktiv markierte Arzneimittel muss innerhalb von 6 Stunden nach der Zubereitung verwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu entsorgen.

Tabelle 3: Lymphoseek-Injektionen nach Injektionsvolumen

Gewünschte Anzahl an Injektionen	Zu injizierendes Gesamtvolumen	Gesamtes Rekonstitutionsvolumen einer Lymphoseek-Durchstechflasche
1 x 0,1 ml Injektion	0,1 ml	0,125 ml
5 x 0,1 ml Injektionen oder 2 x 0,25 ml Injektionen oder 1 x 0,5 ml Injektion	0,5 ml	0,625 ml
5 x 0,2 ml Injektionen oder 4 x 0,25 ml Injektionen oder 2 x 0,5 ml Injektion	1,0 ml	1,25 ml

Methode der Zubereitung

Die Zubereitung der Lösung von radioaktiv markiertem Lymphoseek zur Injektion mit dem Kit erfolgt nach dem folgenden aseptischen Verfahren:

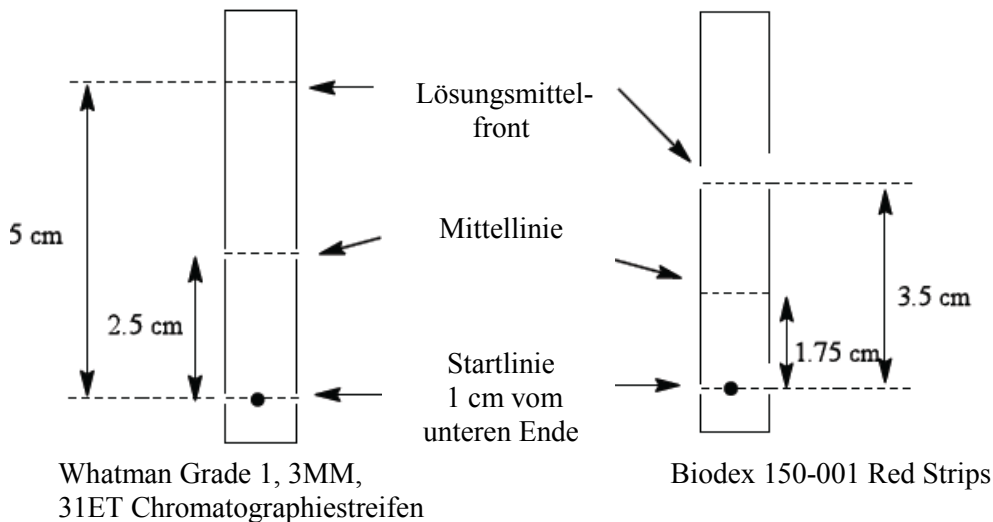
- a. Inspizieren Sie vor der radioaktiven Markierung die Durchstechflasche mit dem Tilmanocept-Pulver auf eventuelle Beschädigung. Die Durchstechflasche nicht verwenden, wenn sie beschädigt erscheint.
- b. Verwenden Sie zur radioaktiven Markierung Tc-99m-Natriumpertechnetat-Lösung aus einem Tc-99m-Generator innerhalb von 8 Stunden nach der Elution.
- c. Die Durchstechflasche mit dem Tilmanocept-Pulver darf während der radioaktiven Markierung nicht belüftet werden.
- d. Ziehen Sie mit einer sterilen Spritze unter aseptischen Bedingungen etwa 23,1 MBq oder 92,5 MBq Tc-99m-Natriumpertechnetatlösung auf, und zwar entweder in einem Volumen von etwa 0,125 ml (für ein rekonstituiertes Volumen von 0,125 ml in der Durchstechflasche) oder etwa 0,5 ml (für ein rekonstituiertes Volumen von 0,625 ml oder 1,25 ml in der Durchstechflasche). Messen Sie die Aktivität des 99m-Technetiums in der Spritze mit einem Dosiskalibrator.
- e. Schreiben Sie vor der radioaktiven Markierung die Radioaktivitätsmenge, das Rekonstitutionsvolumen in der Durchstechflasche, Datum und Uhrzeit, Verfallzeit und Chargennummer in das dafür vorgesehene Feld auf dem Etikett für die Durchstechflasche mit dem radioaktiven Arzneimittel und bringen Sie es an der Durchstechflasche mit dem Tilmanocept-Pulver an. Platzieren Sie die Durchstechflasche in eine Abschirmung und desinfizieren Sie das Septum mit einem Alkoholtupfer.
- f. Geben Sie unter aseptischen Bedingungen Tc-99m-Natriumpertechnetat-Lösung (aus Schritt d weiter oben) in die Durchstechflasche mit dem Tilmanocept-Pulver. Entnehmen Sie ein entsprechendes Volumen Gas aus dem Gasraum (Headspace), ohne die Nadel zu entfernen. Die Durchstechflasche nicht belüften.
- g. Entfernen Sie die Nadel, schwenken Sie die Durchstechflasche leicht, um den Inhalt zu mischen, und lassen Sie sie anschließend mindestens 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen.

- h. Fügen Sie gegebenenfalls unter aseptischen Bedingungen sterile 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zum radioaktiv markierten Produkt in der Durchstechflasche mit Tilmanocept-Pulver hinzu, um das Rekonstitutionsvolumen darin auf 0,125 ml, 0,625 ml oder 1,25 ml aufzufüllen, bevor das Arzneimittel zur Gabe an den Patienten in eine Spritze/Spritzen aufgezogen wird. Entnehmen Sie zum Druckausgleich ein entsprechendes Volumen Headspace-Gas.
- i. Messen Sie die Gesamtradioaktivität in der Durchstechflasche mit einem Dosiskalibrator. Schreiben Sie die Tc-99-Aktivitätskonzentration, Gesamtvolumen, Datum und Uhrzeit der Aktivitätsmessung, Verfallzeit und Chargennummer auf das im Kit mitgelieferte Abschirmungsetikett. Befestigen Sie das Etikett an der Abschirmung.
- j. Bestimmen Sie die radiochemische Reinheit des radioaktiv markierten Arzneimittels wie unten beschrieben.
- k. Ziehen Sie das erforderliche Volumen des radioaktiv markierten Arzneimittels in die erforderliche Anzahl Spritzen auf. Messen Sie die Aktivität in der/den Spritze(n) mit einem Dosiskalibrator. Schreiben Sie Radioaktivitätsmenge, Datum und Uhrzeit der Aktivitätsmessung, Volumen und Verfallzeit (höchstens 6 Stunden nach der Zubereitung) auf ein Spritzenetikett/Spritzenetiketten und befestigen Sie dieses an der/den Spritze(n).
- l. Bewahren Sie das radioaktiv markierte Arzneimittel in einer Abschirmung auf. Nicht über 25 °C lagern. Verwenden Sie das radioaktive Arzneimittel vor der auf dem Etikett notierten Verfallzeit.

Bestimmung der radiochemischen Reinheit des radioaktiv markierten Lymphoseek

Bestimmen Sie die radiochemische Reinheit des radioaktiv markierten Lymphoseek durch Sofort-Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Whatman Grad 1, 3MM, 31ET Chr oder Biodex 150-001 Red Strips (Cellulose-Chromatographiepapier) mithilfe der folgenden Methode:

- a. Markieren Sie am Chromatographiestreifen die Startlinie, die Mittellinie und die Lösungsmittelfront wie nachstehend gezeigt mit einem Stift:



- b. Tragen Sie einen kleinen Tropfen (3-10 Mikroliter) des radioaktiv markierten Arzneimittels in der Mitte der Startlinie auf den Chromatographiestreifen auf.
- c. Platzieren Sie den Streifen in eine Chromatographiekammer, die 1 ml Aceton als Laufmittel enthält. Lassen Sie das Laufmittel bis zur Lösungsmittelfront laufen (5 cm vom unteren Ende der Whatman-Streifen bzw. 3,5 cm bei den Biodex-Streifen). Nehmen Sie den Streifen aus der Kammer, lassen Sie ihn trocknen und schneiden Sie ihn in zwei Hälften. Zählen Sie die beiden Hälften des Streifens mit einem geeigneten Zählgerät (Dosiskalibrator oder Mehrkanalmessgerät).
- d. Berechnen Sie die radiochemische Reinheit in Prozent (% RCP) wie folgt:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Zählwert (Aktivität) in der unteren Hälfte}}{\text{Zählwert (Aktivität) in der unteren Hälfte} + \text{Zählwert (Aktivität) in der oberen Hälfte}} \times 100$$

- e. Verwenden Sie das radioaktiv markierte Lymphoseek nicht, wenn die radiochemische Reinheit weniger als 90 % beträgt.

Bilderfassung/Wächterlymphknoten-Mapping

Mammakarzinom, Melanom und Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle bei Erwachsenen:

- In klinischen Studien erhielten die Patienten Lymphoseek zu einem Zeitpunkt, der bis zu 30 Stunden vor der Operation lag. Ein tragbarer Gammazähler (repräsentiert durch eine beliebige Gammasonde) wurde verwendet, um intraoperativ Technetium-99m lokalisierende Wächterlymphknoten zu identifizieren. In klinischen Studien mit Lymphoseek verwendeten die Prüfer eine Schwellenregel für die positive Lokalisierung von Technetium-99m. Diese wurde berechnet aus dem Zählwert für die Hintergrundradioaktivität plus drei Standardabweichungen vom mittleren Hintergrundzählwert (d. h. die *Drei-Sigma-Regel*, mit der mit > 99,7 % Wahrscheinlichkeit ein Unterschied zum Hintergrund erkannt wird) [siehe Tabelle 4]. Der Hintergrundzählwert wurde in der Regel an Geweben gemessen, die mindestens 20 Zentimeter distal zur Injektionsstelle lagen.

Tabelle 4: Beispiel für den Schwellenwert gemäß Drei-Sigma-Regel

Hintergrundzählwert ^a	Drei-Sigma-Schwellenwert
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Mittel von drei 2-Sekunden-Zählungen oder eine 10-Sekunden-Zählung

- Alle Agenzien für das lymphatische Mapping verteilen sich über das Lymphsystem. Bildgebung und Nachweis von Wächterlymphknoten mit Lymphoseek sind abhängig von dessen spezifischem molekularem Targeting und seiner Bindung an retikuloendotheliale Zellen in Lymphknoten. Eine Störung der Struktur und Funktion des Lymphsystems durch vorherige größere Operationen, Bestrahlung oder durch Metastasen kann zu einer verringerten Anreicherung von Lymphoseek in Lymphknoten führen. Nach klinischen Studien zu urteilen sind die Lokalisationsrate (Prozentsatz aller Patienten mit mindestens einem radioaktiven Knoten) und der Lokalisierungsgrad (durchschnittliche Anzahl radioaktiver Knoten pro Patient) von Lymphoseek nicht von der Technik der Injektion des radioaktiven Arzneimittels abhängig. Die Verwendung von Lymphoseek ist als Ergänzung zur Palpation, visuellen Inspektion und anderen, für die Lokalisierung von Lymphknoten wichtigen Verfahren gedacht. Intraoperatives lymphatisches Mapping mittels Gammasonde kann bereits 15 Minuten nach der Injektion beginnen und ist nach der Anwendung von Lymphoseek bis zu 30 Stunden lang möglich (bei einer für den folgenden Tag geplanten Operation).
- Nach Injektion von Lymphoseek kann externe Gamma-Bildgebung durchgeführt werden. Es ist empfehlenswert, die präoperative Bildgebung 15 Minuten nach der Injektion vorzunehmen, sie kann aber bereits nach 10 Minuten begonnen werden. Effektive präoperative Bildgebungsverfahren sind u. a. planare Gammazintigraphie, SPECT und SPECT/CT. Diese Verfahren sind komplementär zur intraoperativen Messung mit einer Gammasonde und sollten nicht als Ersatz für eine umfassende und gründliche intraoperative Messung mit einer tragbaren Gammasonde betrachtet werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

B. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

C. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagementsystem geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lymphoseek 50 Mikrogramm Kit für ein radioaktives Arzneimittel
Tilmanocept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 50 Mikrogramm Tilmanocept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Trehalose-Dihydrat
Glycin (E640)
Natriumascorbat (E301)
Zinn(II)-chlorid-Dihydrat
Natriumhydroxid (E524)
Salzsäure 36 % (E507)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Kit für ein radioaktives Arzneimittel
1 Durchstechflasche
5 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Eine Anleitung zur Rekonstitution und zur radioaktiven Markierung des Arzneimittels sind dieser Packung beigelegt.
Zur Injektion nach radioaktiver Markierung.
Intradermale, subkutane, intratumorale oder peritumorale Anwendung nach radioaktiver Markierung mit ^{99m}Tc -Natriumpertechnetat.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Die Lösung des radioaktiv markierten Arzneimittels kann bei Lagerung unter 25 °C bis zu 6 Stunden lang aufbewahrt werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/955/002 1 Durchstechflasche
EU/1/14/955/001 5 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. EINDEUTIGE KENNUNG – 2D-STRICHCODE

Nicht zutreffend.

18. EINDEUTIGE KENNUNG – VISUELL LESBARE DATEN

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett der Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lymphoseek 50 Mikrogramm Kit für ein radioaktives Arzneimittel
Tilmanocept

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Injektion nach radioaktiver Markierung mit ^{99m}Tc -Natriumpertechnetat.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

Enthält ein Sicherheitsvolumen
Navidea

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Abschirmungsetikett zum Anbringen nach der radioaktiven Markierung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lymphoseek 50 Mikrogramm Injektionslösung
^{99m}Tc-Tilmanocept

Intradermale, subkutane, intratumorale oder peritumorale Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Injektion

3. VERFALLDATUM

Nach der radioaktiven Markierung innerhalb von 6 Stunden verwenden.

Verw. bis: _____ Uhrzeit/Datum

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Gesamtaktivität: _____ MBq

Gesamtvolumen: _____ ml

Kalibrierungszeit: _____ Uhrzeit/Datum

6. WEITERE ANGABEN

Nicht über 25 °C lagern

Enthält ein Sicherheitsvolumen.



B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lymphoseek 50 Mikrogramm Kit für ein radioaktives Arzneimittel Tilmanocept

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwachen wird.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lymphoseek und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lymphoseek beachten?
3. Wie ist Lymphoseek anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lymphoseek aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lymphoseek und wofür wird es angewendet?

Dieses Arzneimittel ist nur zur diagnostischen Anwendung bei Erwachsenen bestimmt. Das bedeutet, dass es bei Brustkrebs, Melanomen oder Krebs in der Mundhöhle eingesetzt wird, um Informationen über Ihre Erkrankung zu erhalten. Es dient nicht zur Behandlung Ihrer Erkrankung.

Vor der Verwendung muss das Pulver in der Tilmanocept-Durchstechflasche mit einem radioaktiven Arzneimittel mit der Bezeichnung Natriumpertechnetat (enthält ^{99m}Tc) gemischt werden, um eine Substanz herzustellen, die Technetium-(^{99m}Tc)-Tilmanocept genannt wird.

Da Technetium-(^{99m}Tc)-Tilmanocept eine kleine Menge Radioaktivität enthält, können Ärzte bei Tests Teile von Körperregionen damit sichtbar machen. Auf diese Weise können sie feststellen, ob sich der Krebs in Bereiche in der Nähe des Tumors ausgebreitet hat, die als Lymphknoten bezeichnet werden. Die dem Tumor am nächsten gelegenen Lymphknoten werden als „Wächterlymphknoten“ bezeichnet. Das sind die Lymphknoten, in die sich Krebszellen in der Regel als erstes ausbreiten. Wenn Lymphoseek die Wächterlymphknoten erreicht hat, können diese entfernt und daraufhin untersucht werden, ob sie Krebszellen enthalten. Lymphoseek reichert sich in den Lymphknoten an und kann mit einer speziellen Kamera oder einem speziellen Detektor nachgewiesen werden.

Bei der Anwendung von Lymphoseek werden Sie einer geringen Menge Radioaktivität ausgesetzt. Ihr Arzt und der Arzt für Nuklearmedizin sind der Ansicht, dass der klinische Nutzen, den Sie durch die Behandlung mit dem radioaktiven Arzneimittel erfahren, gegenüber dem mit der Strahlung verbundenen Risiko überwiegt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lymphoseek beachten?

Wenden Sie Lymphoseek nicht an

Wenn Sie allergisch gegen Tilmanocept oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder gegen die Bestandteile des radioaktiven Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt für Nuklearmedizin, bevor Ihnen Lymphoseek gegeben wird:

- wenn bei Ihnen nach einer früheren Verabreichung von Lymphoseek Anzeichen einer allergischen Reaktion (aufgeführt in Abschnitt 4) aufgetreten sind
- wenn Sie Nieren- oder Leberprobleme haben (Nieren- oder Lebererkrankung)

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von Lymphoseek zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt für Nuklearmedizin, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die rezeptfrei erhältlich sind sowie pflanzliche Arzneimittel.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt für Nuklearmedizin um Rat, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird.

Sie müssen den Arzt für Nuklearmedizin vor der Anwendung von Lymphoseek informieren, wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger sind, wenn Ihre Periode ausgeblieben ist oder wenn Sie stillen. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwachen wird.

Wenn Sie schwanger sind, wendet der Arzt für Nuklearmedizin dieses Arzneimittel nur dann an, wenn der erwartete Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.

Wenn Sie stillen, sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Lymphoseek die Muttermilch verworfen werden.

Fragen Sie Ihren Arzt für Nuklearmedizin, wann Sie wieder mit dem Stillen beginnen können.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist als unwahrscheinlich anzusehen, dass Lymphoseek Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Ihr Arzt und der Arzt für Nuklearmedizin teilen Ihnen nach Ihrer Operation mit, wann es für Sie wieder sicher ist, ein Kraftfahrzeug zu führen.

Lymphoseek enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Lymphoseek anzuwenden?

Dieses Arzneimittel ist nur zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

Es existieren strenge Bestimmungen zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung von radioaktiven Arzneimitteln. Lymphoseek wird nur in speziell dafür bestimmten, kontrollierten Bereichen angewendet. Das Arzneimittel wird nur von Personen angewendet, die hinsichtlich der sicheren Anwendung ausgebildet und qualifiziert sind. Diese Personen werden besonders sorgsam auf die sichere Anwendung dieses Arzneimittels achten und Sie über ihre Vorgehensweise bei der Untersuchung informieren.

Der Arzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwacht, entscheidet, welche Menge an Lymphoseek in Ihrem Fall verwendet wird. Es wird die kleinste notwendige Menge sein, die erforderlich ist, um die gewünschte Information zu erhalten.

Die zur Gabe an Erwachsene empfohlene Menge liegt zwischen 18,5 und 74 MBq (Megabecquerel, Einheit zur Angabe der Radioaktivitätsmenge).

Die Dosis kann in kleinere Mengen aufgeteilt werden. Dies bedeutet, dass der Arzt mehr als eine Injektion im Bereich des Tumors vornehmen kann.

Vor der Anwendung von Lymphoseek sollten Sie Folgendes beachten:

Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes oder des Arztes für Nuklearmedizin.

Anwendung von Lymphoseek und Ablauf des Verfahrens

Lymphoseek wird unter die Haut, unter die Brustwarze, in den Tumor oder im Bereich des Tumors injiziert. Der Ort hängt von der Art des Tumors ab.

Lymphoseek wird entweder am Tag der Operation oder am Tag vor der Operation gegeben.

Dauer des Verfahrens

Ihr Arzt für Nuklearmedizin wird Sie über die übliche Dauer des Verfahrens informieren.

Der Arzt für Nuklearmedizin nimmt das Lymphoseek im Körper mit einer speziellen Kamera auf. Anhand der erhaltenen Bilder kann der Chirurg erkennen, wo sich die Wächterlymphknoten befinden. Darüber hinaus verwendet der Chirurg ein spezielles Gerät, um den ^{99m}Tc -Anteil des Arzneimittels zu finden. Das ^{99m}Tc zeigt dem Chirurgen an, wo sich die Wächterlymphknoten befinden.

Wenn der Chirurg den Wächterlymphknoten gefunden hat, entfernt er ihn. Wenn es mehr als einen Wächterlymphknoten gibt, werden alle entfernt. Anschließend werden die Wächterlymphknoten untersucht, um festzustellen, ob sich Krebszellen in ihnen befinden.

Nach der Anwendung von Lymphoseek sollten Sie Folgendes beachten:

Der Arzt für Nuklearmedizin informiert Sie, wenn Sie nach dem Erhalt dieses Arzneimittels besondere Vorsichtsmaßnahmen beachten sollten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Fragen haben.

Wenn Sie eine größere Menge Lymphoseek erhalten haben als Sie sollten

Eine Überdosierung ist unwahrscheinlich, da Sie eine speziell abgemessene Menge Lymphoseek erhalten, die von dem Arzt, der das Verfahren überwacht, genau kontrolliert wird. Sollte es dennoch zu einer Überdosierung kommen, erhalten Sie die geeignete Behandlung.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwacht.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Dieses Arzneimittel kann folgende Nebenwirkungen haben:

Gelegentlich (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):

- Reizung oder Schmerzen an der Injektionsstelle (einschließlich Brust und Haut)
- Wundschmerzen, Öffnung der Wunde oder Flüssigkeitsansammlung an der Operationsstelle
- Übelkeit (Nausea) oder Schwindel
- verschwommenes Sehen
- Sprechschwierigkeiten
- Kopfschmerzen
- erhöhte Herzfrequenz
- häufiger oder starker Harndrang
- Wärmegefühl, Kribbeln, Schmerzen im Arm oder Bein, in der Schulter, im Nacken oder im Kiefer
- Hitzegefühl
- hoher Calciumspiegel im Blut

Dieses Arzneimittel sendet kleine Mengen radioaktiver Strahlung aus, die mit einem äußerst geringen Risiko für Krebs und Geburtsfehler verbunden sind.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lymphoseek aufzubewahren?

Sie werden dieses Arzneimittel nicht selber aufbewahren. Dieses Arzneimittel wird unter der Verantwortung von Fachpersonal in geeigneten Räumen aufbewahrt. Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln erfolgt in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Lösung des radioaktiv markierten Arzneimittels ist bei maximal 25 °C 6 Stunden lang stabil.

Das radioaktiv markierte Arzneimittel ist eine klare, farblose Lösung, die keine sichtbaren Partikel enthält. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: es enthält Partikel oder hat sich verfärbt.

Die Entsorgung von radioaktiven Arzneimitteln erfolgt in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe. Diese Maßnahmen tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lymphoseek enthält

- Der Wirkstoff ist Tilmanocept. Jede Durchstechflasche enthält 50 Mikrogramm Tilmanocept.
- Die sonstigen Bestandteile sind Trehalose-Dihydrat; Glycin (E640); Natriumascorbat (E301); Zinn(II)-chlorid-Dihydrat; Natriumhydroxid (E524) und Salzsäure, verdünnt (E507).

Wie Lymphoseek aussieht und Inhalt der Packung

Vor der Verwendung muss das Pulver in der Durchstechflasche mit einem anderen Arzneimittel mit der Bezeichnung Natriumpertechnetat gemischt werden, um eine Substanz herzustellen, die Technetium-(^{99m}Tc)-Tilmanocept genannt wird.

Packungsgrößen

Die Glas-Durchstechflaschen werden in Umkartons zu 1 oder 5 Durchstechflaschen geliefert.

Pharmazeutischer Unternehmer

Navidea Biopharmaceuticals Europe Ltd.
Kilminion South
Ballinroad

Dungarvan
Co. Waterford, X35 WP70
Irland

Hersteller

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die gesamte Fachinformation zu Lymphoseek ist als abtrennbarer Abschnitt am Ende der gedruckten Gebrauchsinformation zu finden, um dem medizinischen Fachpersonal zusätzliche wissenschaftliche und praktische Informationen über die Gabe und Anwendung dieses radioaktiven Arzneimittels zu geben.

Siehe Fachinformation [die Fachinformation sollte im Umkarton enthalten sein].