

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Lymphoseek 50 míkrogrömm samstæða fyrir geislavirkt lyf.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 50 míkrogrömm af tilmanocept.  
Geislavirka samsætan er ekki hluti af samstæðunni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Samstæða fyrir geislavirkt lyf.

Hettuglasið inniheldur smitsæfðan, hvítan til beinhvítan frostþurrkaðan stofn, ekki hitavaldandi.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Lyfið er eingöngu ætlað til sjúkdómsgreiningar.

Geislamerkt Lymphoseek er ætlað til myndgreiningar og notkunar í aðgerð til að finna varðeitla (sentinel lymph nodes) út frá frumæxli hjá fullorðnum með brjóstakrabbamein, sortuæxli eða staðbundið flöguþekjukrabbamein í munnholi.

Myndgreining og mat í skurðaðgerð er hægt að gera með gammageislunarbúnaði.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Þetta lyf er aðeins ætlað til notkunar á sjúkrahúsi.

Þetta lyf mega aðeins þeir heilbrigðisstarfsmenn gefa sem hafa tæknilega sérþekkingu í aðferðum við kortlagningu og túlkun varðeitla.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 50 míkrogrömm af tilmanocepti geislamerktu með teknetíum Tc 99m við 18,5 MBq fyrir aðgerð sama dag eða 74 MBq fyrir aðgerð næsta dag. Ekki skal aðlaga 50 míkrogramma skammtinn með tilliti til mismunandi líkamsþyngdar. Heildarinnndælingin skal ekki vera meiri en 50 míkrogrömm af tilmanocepti með 74 MBq heildarhámarksgeislavirkni í hverjum skammti.

Ráðlagður lágmarkstími fyrir myndgreiningu er 15 mínútur eftir inndælingu. Kortlagning eitla í aðgerð getur hafist allt að 15 mínútum eftir inndælingu.

Sjúklingar sem eiga að fara í aðgerð sama dag og inndæling fer fram munu fá 18,5 MBq af teknetíum Tc 99m geislamerktu lyfi. Lyfjagjöf skal fara fram innan 15 klst. fyrir áætlaða aðgerð og greiningu í aðgerð.

Sjúklingar sem eiga að fara í aðgerð daginn eftir að inndæling fer fram munu fá 74 MBq af teknetíum Tc 99m geislamerktu lyfi. Lyfjagjöf skal fara fram innan 30 klst. fyrir áætlaða aðgerð og greiningu í aðgerð.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi*

Gæta þarf vandlega að þeirri virkni sem gefa skal þessum sjúklingum þar sem aukin útsetning fyrir geislun er möguleg. Geislunarskammtur sjúklings myndi ekki vera umfram 2,28 mSv jafnvel ef brotthvarf 74 MBq skammts væri ekkert.

Engar ítarlegar rannsóknir á skammtaaðlögunum lyfsins hjá eðlilegum sjúklingahópum og sérstökum sjúklingahópum hafa farið fram. Lyfjahvörf teknetíum Tc 99m tilmanocept hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi hafa ekki verið greind (sjá kafla 5.2).

#### *Aldraðir*

Sjúklingar 65 ára eða eldri (32%) voru metnir í klínískum rannsóknum. Engin öryggisvandamál komu fram. Ekki er mælt með skammtaaðlögun vegna aldurs.

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Lymphoseek hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Þetta lyf verður að geislamerkja áður en það er gefið sjúklingi. Geislamerkt lyfið er tær, litlaus lausn sem inniheldur engar sjáanlegar agnir.

Eftir geislamerkingu, getur lyfjagjöf verið hvort sem er í húð, undir húð, í æxlið eða umhverfis æxli.

Við sortuæxli er lyfjagjöfin í húð með stökum eða mörgum aðskildum inndælingum.

Við brjóstakrabbameini er lyfjagjöfin í húð, undir vörtureit (stakar eða margar aðskildar inndælingar) eða umhverfis æxli (margar aðskildar inndælingar).

Við flöguþekjukrabbameini í munholi er lyfjagjöfin umhverfis æxlið (margar aðskildar inndælingar).

Hvert 50 míkrógramma hettuglas inniheldur auka umframfyllingu til að tryggja að hægt sé að gefa 50 míkrógrömm af tilmanocepti. Hins vegar er skylt að undirbúa hettuglasið samkvæmt leiðbeiningum og að 50 mókrógamma afmældur hluti sé notaður í stakan skammt sjúklings.

Hvert inndælingarrúmmál skal ekki vera meira en 0,5 ml eða vera minna en 0,1 ml. Heildar inndælingarrúmmál skal ekki vera meira en 1,0 ml eða vera minna en 0,1 ml. Þynning lyfsins í rúmmál umfram 1,0 ml gæti haft áhrif á dreifingu og brotthvarf Lymphoseek *in vivo*.

Leiðbeiningar um framleiðslu og eftirlit með hreinleika geislaefnisins í geislavirka lyfinu er að finna í kafla 12.

Um undirbúning sjúklings, sjá kafla 4.4.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða fyrir einhverjum hlutum geislamerкта lyfsins.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Möguleiki á ofnæmi eða bráðaofnæmi

Ávallt verður að hafa í huga hættuna á ofnæmi, m.a. alvarlegum lífshættulegum banvænum bráðaofnæmis-/bráðaofnæmislíkum viðbrögðum.

Ef vart verður við ofnæmi eða bráðaofnæmisviðbrögð, verður að stöðva lyfjagjöf tafarlaust og hefja meðferð í æð, ef með þarf. Til að geta brugðist strax við neyðartilvikum verða nauðsynleg lyf og búnaður svo sem barkaslanga og öndunarvél að vera að vera tiltæk.

#### Rök fyrir ávinningi/áhættu fyrir hvern sjúkling fyrir sig

Fyrir hvern sjúkling verður útsetning fyrir geislun að vera réttlætanleg með líklegum ávinningi. Geislavirknin sem gefin er ætti í öllum tilvikum að vera eins lág og hægt er með góðu móti til að ná fram þeim greiningarupplýsingum sem þarf.

#### Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Gæta þarf vandlega að ávinningi á móti áhættu hjá þessum sjúklingum þar sem aukin útsetning fyrir geislun er möguleg. Metinn geislunarskammtur sjúklings myndi ekki vera umfram 2,28 mSv jafnvel ef brotthvarf 74 MBq skammts væri ekkert (sjá kafla 4.2).

#### Undirbúningur sjúklings

Vökvamagn líkamans ætti að vera hátt áður en skoðunin fer fram og tíð þvaglát á fyrstu klukkustundum eftir skoðun dregur úr útsetningu sjúklings fyrir geislun.

#### Sérstök varnaðarorð

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Vegna varúðarráðstafana með tilliti til hættu fyrir umhverfið, sjá kafla 6.6.

### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Viðbót mikils magns greiningarefna eða annarra inndælingarefna um svipað leiti eða nálægt Lymphoseek gæti haft áhrif á dreifingu og brotthvarf Lymphoseek *in vivo*. Ekki skal dæla inn fleiri greiningarefnum innan 30 mínútna frá gjöf Lymphoseek.

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

#### Konur á barneignaraldri

Þegar gefa skal konu á barneignaraldri geislavirkt efni er mikilvægt að ákvarða hvort hún er þunguð eða ekki. Gera skal ráð fyrir því að kona sem hefur misst úr blæðingar sé þunguð þar til annað kemur í ljós. Leiki vafi á því hvort hún er þunguð (hafi konan misst úr blæðingar, ef blæðingar eru mjög óreglulegar o.s.frv.), skal bjóða sjúklingi aðrar aðferðir sem ekki fela í sér jónandi geislun (sú þær fyrir hendi).

#### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Lymphoseek á meðgöngu. Engar dýrarannsóknir á æxlun hafa farið fram og ekki er vitað hvort Lymphoseek geti valdið fósturskaða þegar það er gefið þungaðri konu.

Aðgerðir með geislavirkar samsætur á þunguðum konum valda einnig geislun fyrir fóstur. Því skal aðeins gera nauðsynlegar rannsóknir á meðgöngu þegar mögulegur ávinningur móður er mikið meiri en áhættan fyrir móður og fóstur.

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort teknetíum Tc 99m tilmanocept skilst út í brjóstamjólk.

Áður en geislavirk lyf eru gefin móður með barn á brjósti skal íhuga þann möguleika að seinka gjöf geislavirku samsætunnar þar til brjóstgjöf hefur verið hætt og einnig hvaða geislavirka lyf hentar best, með það í huga að geislavirkni skiljist út með brjóstamjólk. Ef lyfjagjöf telst nauðsynleg, skal gera hlé á brjóstgjöfinni í sólarhring eftir inndælingu og farga brjóstamjólk sem kreist er út.

#### Frjósemi

Ekki hafa farið fram dýrarannsóknir með Lymphoseek.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Lymphoseek hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Í klínískum rannsóknum hjá 553 sjúklingum voru algengustu aukaverkanirnar:

- Erting á stungustað (0,7%; 4 af 553 sjúklingum)
- Verkur á stungustað (0,2%; 1 af 553 sjúklingum)

Aðrar aukaverkanir voru sjaldgæfar, vægar og skammvinnar.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum hefur verið lagt mat á tíðni þeirra aukaverkana sem taldar eru upp hér fyrir neðan hjá 553 einstaklingum 18 ára og eldri sem fengu Lymphoseek. Aukaverkanirnar tengdust gjöf Lymphoseek í tíma og gætu verið af völdum annarra lyfja sem gefin voru sjúklingum eða skurðaðgerða.

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum eru taldar upp hér að neðan eftir tíðniflokki. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $<1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $<1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $<1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

<b>Líffæraflokkur</b>	<b>Aukaverkun</b>
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar: blóðkalsíumhækkun
Taugakerfi	Sjaldgæfar: málstol, sundl, höfuðverkur, náladofi
Augu	Sjaldgæfar: óskýr sjón
Hjarta	Sjaldgæfar: sínushraðtaktur
Æðar	Sjaldgæfar: andlitsroði
Meltingarfæri	Sjaldgæfar: ógleði
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar: erting í húð
Stoðkerfi og stoðvefur	Sjaldgæfar: verkur í útlimum, verkið í stoðkerfi, verkur í hálsi, verkur í kjálka
Nýru og þvafæri	Sjaldgæfar: áköf þvagliátsþörf, óeðlilega tíð þvagliát
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar: verkur í brjóstum

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar: erting á stungustað, verkur á stungustað, hitatilfinning
Áverkar og eitranir	Sjaldgæfar: verkur á skurðstað, sermigúll, opnun sárs

Útsetning fyrir jónandi geislun er talin tengjast virkjun krabbameins og möguleika á þróun erfðagalla. Þar sem virkur skammtur fyrir fullorðna (70 kg) er 1,32 mSv þegar gefið er hámark ráðlagðrar virkni með 74 MBq er gert ráð fyrir að litlar líkur séu á aukaverkunum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Viðauki V.

## 4.9 Ofskömmun

Heildarinnæling skal ekki vera meiri en 50 míkrógrömm af tilmanocept, með 74 MBq heildarhámarksgeislavirkni í hverjum skammti. Langvinn eða alvarleg ofskömmun eru ekki líkleg með tilliti til heildarmagns innælingar.

Ekki varð vart við neinar klínískar afleiðingar við 3,7 sinnum stærri skammta en ráðlagða skammta af Lymphoseek hjá mönnum, eða við 390 sinnum áætlaða útsetningu manna fyrir tilmanocept hjá dýrum.

Við ofskömmun geisla með tilmanocept skal minnka þar magn sem sjúklingurinn fær þegar hægt er með því að auka brotthvarf geislavirku samsætunnar úr líkamanum með tíðum þvaglátum eða með þvingaðri þvagaukningu og tíðri tæmingu þvagblöðrunnar.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: geislavirk lyf til sjúkdómsgreininga, greining æxlis ATC flokkur: V09IA09.

#### Verkunarháttur

Lymphoseek er viðtakamiðað geislavirkt lyf sem er samsett til að fara hratt í gegnum sogæðar; það beinist líffræðilega að, safnast fyrir og helst í fyrstu frárennsliseitlum (sentinal lymph nodes, varðeitlum) með besta forspárgildið. Efnid, tilmanocept, binst sértækt viðtakaprótein sem binda mannósa (CD206) sem er að finna á yfirborði stórátfrumna og angafrumna. Stórátfrumur er að finna í miklum styrk í eitlum.

Tilmanocept er stórsameind sem samanstendur af mörgum einingum af díetýlentríamínipentaedíksýru (DTPA) og mannósa, hvort framleitt með bindingu við 10 kDa dextran burðarbita. Mannósinn verkar sem hvarfefni fyrir viðtakann og DTPA verkar sem klóbíndiefni við merkingu með teknetíum Tc 99m. Meðalþvermál tilmanocept er 7 nm og þessi smæð sameindarinnar gerir henni kleift að fara betur í gegnum vessaæðar sem gefur hraða og örugga úthreinsun á stungustað.

Eftir blöndun og merkingu er Lymphoseek ætlað til innælingar mjög nálægt æxlinu og það er notað við gammamyndgreiningu fyrir aðgerð ásamt fastri gammamyndavél (sindurritun), SPECT sneiðmyndun eða SPECT/CT og/eða í aðgerð ásamt gammaþreifara til að staðsetja varðeitla í sogæðakerfinu í frárennslis frá æxlinu.

Í rannsóknum *in vitro*, sýndi teknetíum Tc 99m tilmanocept sértæka og nána bindingu við CD206-viðtaka í mönnum með frumbíndihneigð  $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$  M. Í 1. fasa klínískum rannsóknum safnaðist u.þ.b. 0,5 til 1,8% af skammtinum upp í frárennsliseitlum með sértækri bindingu eftir 30 mínútur. Binding teknetíum Tc 99m tilmanocept er óháð tegund eða alvarleika æxlisins.

### Verkun

Í 3. fasa klínískum rannsóknum var teknetíum Tc 99m tilmanocept greinanlegt í varðeitlum innan 10 mínútna. Við ytri gammamyndgreiningu hefur verið sýnt fram á að bundið teknetíum Tc 99m tilmanocept viðhaldist í sömu frárennsliseitlunum í allt að 30 klst. Sindurritun eitla fyrir aðgerð fór fram hjá 100% sjúklinga með sortuæxli, 100% sjúklinga með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi og 82% sjúklinga með brjóstakrabbamein. Heildartíðni þess að sömu niðurstöður fengust við að finna eitla (með geislunargreiningu) í sindurritun eitla fyrir aðgerð og við skoðun eitla í aðgerð var 97,8% hjá öllum sjúklingum.

Í 3. fasa klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sem kortlögð voru bæði með teknetíum Tc 99m tilmanocept og bláum líflit, var teknetíum Tc 99m tilmanocept staðsett hjá 99,91% sjúklinga með að meðaltali 2,08 staðsetta varðeitla á hvern sjúkling eftir safngreiningu á föstum áhrifum (fixed effects meta-analysis). Þessi tíðni var marktækt hærri ( $p < 0,0001$ ) miðað við safngreiningu á tilvinakenndum áhrifum (random effects meta-analysis) á staðsetningartíðni sem er að finna í birtum rannsóknarniðurstöðum um kvoðulausnarefni fyrir kortlagningu eitla (colloidal lymphatic mapping agents) samkvæmt klínískri notkun í Evrópu. Í safngreiningu á föstum áhrifum úr tveimur 3. fasa rannsóknum, var teknetíum Tc 99m tilmanocept staðsett í 99,99% af þeim brottnumdu eitlum sem lituðust bláir með líflit (samsvörun). Enn fremur var blár líflitur staðsettur í 66,96% brottnumdra eitla sem fundust með teknetíum Tc 99m tilmanocept (öfug samsvörun).

Í 3. fasa klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sortuæxli sem kortlögð voru bæði með teknetíum Tc 99m tilmanocept og bláum líflit, var teknetíum Tc 99m tilmanocept staðsett hjá 99,89% sjúklinga með að meðaltali 2,30 staðsetta varðeitla á hvern sjúkling eftir safngreiningu á föstum áhrifum. Þessi tíðni var marktækt hærri ( $p < 0,0001$ ) miðað við safngreiningu á tilvinakenndum áhrifum (random effects meta-analysis) á staðsetningartíðni sem er að finna í útgefnum heimildum um kvoðulausnarefni fyrir kortlagningu eitla samkvæmt klínískri notkun í Evrópu. Í safngreiningu á föstum áhrifum (fixed effects meta-analysis) úr tveimur 3. fasa rannsóknum, var teknetíum Tc 99m tilmanocept staðsett í 99,99% af þeim brottnumdu eitlum sem litaðir voru bláir með líflit (samsvörun). Enn fremur var blár líflitur staðsettur í 63,50% brottnumdra eitla sem fundust með teknetíum Tc 99m tilmanocept (öfug samsvörun).

Í einni 3. fasa klínískri rannsókn hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í munni eða í húð, staðsetti teknetíum Tc 99m tilmanocept varðeitla hjá 97,59% sjúklinga sem undirgengust mat á eitlum. Miðað við meinafræðilegt mat á eitlum sem numdir voru brott í aðgerð sem tók til allra eitla staðsetti teknetíum Tc 99m tilmanocept í varðeitlum meinvörp rétt hjá 38 af 39 sjúklingum, en tíðni rangrar neikvæðrar greiningar var 2,56%. Heildarnákvæmni teknetíum Tc 99m tilmanocept til að bera kennsl á raunverulega jákvæða og neikvæða sjúklinga miðað við meinafræðilegt mat í staðsettum eitlum var 98,80%.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Lymphoseek hjá einum eða fleiri undirhópum barna við myndbirtingu eitlafráveitu í föstum illkynja æxlum fyrir sjúkdómsgreiningu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Tveimur 1. fasa klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og einni 1. fasa rannsókn hjá sjúklingum með sortuæxli er lokið. Tilgangur rannsókna var meðal annars geislalyfjahvarfafræðilegt mat á Lymphoseek.

### Dreifing

Í einni 1. fasa klínískri rannsókn hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein, sýndi Lymphoseek, við alla þrjá prófaða skammta (4, 20 og 100 míkrogrömm) hraða úthreinsun á stungustað (brothvarfshraði stöðugur á bilinu 0,222/klst. til 0,278/klst.). Upptaka teknetíum Tc 99m tilmanocept í nálægasta eitulinn jókst með hækkuðum skömmtum ( $p = 0,009$ ): Lymphoseek inndæling með 4, 20 og 100 míkrogrömm

gaf styrk í nálægasta eitli ( $L_{SN}$ ) sem var  $0,09 \pm 0,20$  pmól,  $6,53 \pm 2,52$  pmól og  $10,58 \pm 8,43$  pmól af teknetíum Tc 99m tilmanocept, í þessari röð. Hlutfall skammts sem var dælt inn og náði nálægasta eitli ( $\%ID_{SN}$ ) var  $0,05\% \pm 0,10\%$ ,  $0,52\% \pm 0,38\%$ ,  $0,21\% \pm 0,17\%$  hjá hópnum sem fengu 4, 20 og 100 míkrogrömm af Lymphoseek, í þessari röð.  $\%ID$  í plasma á hvert gramm við tvær skammtastærðir náði hámarki eftir 4 klst.; meðalgildin við 4 og 100 míkrogramma skammta voru  $0,0090\%/g \pm 0,0048\%/g$  og  $0,0039\%/g \pm 0,0046\%/g$ , í þessari röð. 20 míkrogramma skammturinn náði hámarki eftir 2,5 klst. með meðaltal  $\%ID/g$  sem var  $0,0023\%/g \pm 0,0005\%/g$ .

Í seinni 1. fasa rannsókninni hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein þar sem sjúklingar fengu inndælingu með 20 míkrogrömmum af Lymphoseek, var meðal brotthvarfshraðafasti fyrir teknetíum Tc 99m tilmanocept  $0,299/klst.$  og helmingunartími lyfsins á stungustað var 2,6 klst.  $\%ID_{SN}$  var  $1,68\% \pm 1,22\%$  hjá hópnum þar sem 3 klst. liðu frá inndælingu fram að aðgerð og  $1,81\% \pm 2,19\%$  með Lymphoseek hjá hópnum þar sem 16 klst. liðu frá inndælingu fram að aðgerð.

Í 1. fasa rannsókninni hjá sjúklingum með sortuæxli, var úthreinsun Lymphoseek frá stungustað við alla þrjá prófaða skammta (20, 100 og 200 míkrogrömm) með brotthvarfshraðafasta á bilinu  $0,227/klst.$  til  $0,396/klst.$ , en það samsvarar 1,75 til 3,05 klst. helmingunartíma lyfsins á stungustað. Upptaka teknetíum Tc 99m tilmanocept í nálægasta eitilinn jókst með hækkuðum skömmtum: Lymphoseek inndæling með 20, 100 og 200 míkrogrömm gaf  $L_{SN}$ -gildin  $5,01 \pm 8,02$  pmól,  $17,5 \pm 13,7$  pmól og  $58,2 \pm 41,2$  pmól af teknetíum Tc 99m tilmanocept, í þessari röð.  $\%ID_{SN}$  sem tekið var upp í nálægasta eitilinn var  $0,50\%$  við 20 míkrogramma skammt,  $0,35\%$  við 100 míkrogramma skammt,  $0,58\%$  við 200 míkrogramma skammt af Lymphoseek.  $\%ID$  í plasma á hvert gramm við tvær skammtastærðir náði hámarki eftir 15 mínútur; meðalgildin við 20 og 200 míkrogramma skammta voru  $0,0104\%/g \pm 0,0135\%/g$  og  $0,0065\%/g \pm 0,0082\%/g$ , í þessari röð. 100 míkrogramma skammturinn náði hámarki eftir 1 og 2 klst. með meðaltal  $\%ID/g$  sem var  $0,0018\%/g \pm 0,001\%/g$  á hvorum tímamarki.

### Brotthvarf

Brotthvarf teknetíum Tc 99m tilmanocept fer aðallega fram um nýrun. Umbrot teknetíum Tc 99m tilmanocept hefur ekki verið rannsakað í tilraunastofu. Tilmanocept kann að umbrotna í lifur í sameindir þess, þ.e. dextran (sem skilst út um nýrun og/eða umbrotnar frekar í glúkósa), mannósa (innrænan sykur) og díetýlentríamínþentaedíksýru (sem skilst út um nýru). Eins og á við um öll almenn umbrotsefni, einkum þau þar sem lifur gegnir mælanlegu hlutverki í brotthvarfi, er einnig líklegt að eitthvert brotthvarf teknetíum Tc 99m tilmanocept verði um gallblöðru.

Reiknað  $\%ID$  fyrir lifur, nýru og þvagblöðru út frá var reiknað út frá sneiðmyndum af öllum líkamanum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein 1, 2,5 og 12 klst. eftir lyfjagjöf var minna en 2,6% í öllum tilvikum (við allar skammtastærðir samanlagðar). Reiknað  $\%ID$  fyrir lifur, nýru og þvagblöðru út frá var reiknað út frá sneiðmyndum af öllum líkamanum hjá sjúklingum með sortuæxli 1 og 12 klst. eftir lyfjagjöf var á bilinu 1,1% til 3,1% eftir 1 klst. og minnkaði í öllum tilvikum í minna en 1% eftir 12 klst.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, alvarlegum og endurteknum eiturverkunum og eiturverkunum á æxlun.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Trelahósdíhýdrat  
Glýsín (E640)  
Natríumaskorbat (E301)



Tinklóríððíhýdrat (E512)  
Natríumhýdroxíð (E524)  
Saltsýra, þynnt (E507)

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6 og 12.

## 6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas  
18 mánuðir.

Eftir geislamerkingu

6 klst. Geymið við lægri hita en 25°C. Notið með viðeigandi geislunarskermun.

Með tilliti til örverufræði ætti að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími við notkun og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskiyrði lyfsins eftir geislamerkingu, sjá kafla 6.3.

Geyma skal lyfið í samræmi við reglur í hverju landi um geymslu geislavirkra efna.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

8 ml hettuglas úr gleri af gerð I með bútýl gúmmítappa innsiglað með innsigli sem flett er af (flip-off seal). Hvert hettuglas inniheldur 50 míkrogrömm af tilmanocepti.

Pakkningastærð með 1 og 5 hettuglösum.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar viðvaranir

Eingöngu þeir sem hafa til þess heimils skulu taka skal á móti geislavirkum lyfjum, þau notuð og gefa við þar til gerðar klínískar aðstæður. Móttaka, geymsla, notkun, flutningur og förgun þeirra er háð reglugerðum og/eða viðeigandi leyfum frá þar til bærur yfirvöldum.

Geislavirk lyf skal framleiða þannig að það fullnægi bæði kröfum um öryggi geislunar og gæði lyfja. Gera skal viðeigandi smitgátaðar ráðstafanir.

Innihald hettuglassins er ætlað til notkunar bæði við framleiðslu og geislamerkingu Lymphoseek og skal ekki gefa sjúklingi beint án þess að það sé undirbúið fyrst. Hvert 50 míkrogramma hettuglas inniheldur auka umframfyllingu til að tryggja að hægt sé að gefa 50 míkrogrömm af tilmanocepti. Hins vegar er skylt að undirbúa hettuglasið samkvæmt leiðbeiningum og að 50 míkrogramma afmældur hluti sé notaður í stakan skammt sjúklings. Það sem eftir verður af lyfinu skal farga eftir blöndun og notkun, sjá kafla 12.

Sjá leiðbeiningar um þynningu og geislamerkingu lyfsins fyrir lyfjagjöf, í kafla 12. Geislamerkt lyfið er tær, litlaus lausn sem inniheldur engar sjáanlegar agnir.

Ef heilleika hettuglassins er stofnað í hættu við framleiðslu lyfsins má ekki nota það.

Aðferðir við lyfjagjöf skal miða að því að lágmarka hættu á mengun lyfsins og geislun fyrir þá sem það meðhöndla. Skyld er að nota viðeigandi skermun.

Innihald samstæðunnar er ekki geislavirkt fyrir framleiðslu lyfsins. Hins vegar, þegar natríum pertechnetate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) hefur verið bætt í það, verður að viðhafa viðeigandi skermun með tilliti til endanlegri blöndun.

Gjöf geislavirkra lyfja skapar hættu fyrir aðra vegna ytri geislunar eða mengunar vegna þvags, ælu o.s.frv. Gera verður varúðarráðstafanir til varnar gegn geislun í samræmi við reglugerðir í hverju landi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2014  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. september 2019

## **10. DAGSETNING NDURSKOÐUNAR TEXTANS**

## **11. GEISLUNARMÆLINGAR**

Teknetíum ( $^{99m}\text{Tc}$ ) er framleitt með mólýbdenum/teknetíum ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ) geislalind og hnignar með gamma útgeislun með 140 keV meðalorku og 6,02 klst. helmingunartíma í teknetíum ( $^{99m}\text{Tc}$ ) en í ljósi langs helmingunartíma, sem er  $2,13 \times 10^5$  ár, getur það talist svo til stöðugt.

Mat á geislunarskammti fyrir nokkur líffæri er byggt á gildum í tilmælum MIRD um viðmið fyrir menn og S-gildum MIRD og er reiknað út frá líffræðilegum gögnum um upptöku í líffærum og úthreinsun í blóði.

Geislunarskammtar í líffærum og vefjum í meðalsjúklingi (70 kg) á hverja MBq einingu af geislamerktu Lymphoseek koma fram í Töflu 1 og Töflu 2.

**Tafla 1. Áætlaður frásogaður skammtur úr Lymphoseek hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein<sup>a</sup>**

<b>Áætlaður frásogaður geislunarskammtur fyrir brjóstakrabbamein, mGy/MBq</b>	
<b>Marklíffæri</b>	<b>Fullorðnir</b>
heili	0,0002
brjóst (stungustaður)	0,0897
gallblöðruveggur	0,0019
neðri ristill	0,0007
Smágirni	0,0005
Magi	0,0010
efri ristill	0,0007
nýra	0,0101
lifur	0,0018
lungu	0,0020
vöðvi	0,0005
eggjastokkar	0,0101
blóðmergur	0,0007
bein	0,0010
milta	0,0015
eistu	0,0027
hóstarkirtill	0,0063
skjaldkirtill	0,0048
þvagblaðra	0,0032
heildarmagn (blóð) <sup>b</sup>	0,0011
<b>Virkur skammtur (E) (karlar, mSv/MBq)</b>	<b>0,01600</b>
<b>Virkur skammtur (E) (konur, mSv/MBq)</b>	<b>0,01785</b>

<sup>a</sup> Reiknað út frá gögnum frá 18 sjúklingum með brjóstakrabbamein sem fengu inndælingar umhverfis æxli með 4, 20 og 100 míkrógramma skömmtum af Lymphoseek.

<sup>b</sup> Blóð stendur fyrir heildarútsögn líkamans aðgreint frá óháðum mælingum í öðrum líffærum og vefjum.

**Tafla 2. Áætlaður frásogaður skammtur úr Lymphoseek hjá sjúklingum með sortuæxli<sup>a</sup>**

<b>Áætlaður frásogaður geislunarskammtur fyrir sortuæxli, mGy/MBq</b>	
<b>Marklíffæri</b>	<b>Fullorðnir með sortuæxli</b>
heili	0,0050
brjóst (stungustaður)	0,0427
gallblöðruveggur	0,0038
neðri ristill	0,0031
smágirni	0,0032
magi	0,0030
efri ristill	0,0031
nýra	0,0150
lifur	0,0050
lungu	0,0032
vöðvi	0,0024
eggjastokkar	0,0162
blóðmergur	0,0027
bein	0,0047
milta	0,0032
eistu	0,0056

hóstarkirtill	0,0031
skjaldkirtill	0,0025
þvagblaðra	0,0076
heildarmagn (blóð) <sup>b</sup>	0,0030
<b>Virkur skammtur (E)</b> <b>(karlar, mSv/MBq)</b>	0,01094
<b>Virkur skammtur (E)</b> <b>(konur, mSv/MBq)</b>	0,01357

<sup>a</sup> Reiknað út frá gögnum frá 18 sjúklingum með sortuæxli sem fengu inndælingar í húð með 20, 100 og 200 míkrógramma skömmtum af Lymphoseek.

<sup>b</sup> Blóð stendur fyrir heildarútsetningu líkamans aðgreint frá óháðum mælingum í öðrum líffærum og vefjum.

## 12. LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN GEISLAVIRKRA LYFJA

### Öryggi geislunar – Meðferð lyfsins

Notið vatnshelda hanska, virka geislunarskermun og viðeigandi öryggisráðstafanir við meðferð Lymphoseek til að koma í veg fyrir óþarfa útsetningu sjúklings, starfsfólks, starfsfólks heilbrigðisstofnana og annarra.

Geislavirk lyf skulu aðeins notuð af heilbrigðisstarfsmönnum sem hafa fengið sérstaka þjálfun í öruggri notkun og meðferð geislavirkra samsæta eða undir eftirlit þeirra og skal reynsla þeirra og þjálfun vera viðurkennd hjá viðkomandi ríkisstofnun sem hefur heimild til að veita leyfi fyrir notkun geislavirkra samsæta.

### Leiðbeiningar um geislamerkinu hettuglass af tilmanocept 50 míkrógramma stofni með teknetíum Tc 99m

#### Almenn atriði sem skal hafa í huga

Þættirnir í hettuglasinu í samstæðunni eru smitsæfðir, valda ekki sótthita og eru eingöngu ætlaðir til notkunar við framleiðslu Lymphoseek. Ekki má gefa sjúklingi ómeðhöndlaða þætti samstæðunnar beint.

Fylgið smitsæfðum aðferðum við framleiðslu og lyfjagjöf.

Fylgið viðeigandi varúðarráðstöfunum vegna geislunar við framleiðslu og lyfjagjöf. Notið geislaskermun fyrir geislamerkt Lymphoseek til að koma í veg fyrir útsetningu fyrir geislum.

Notið aðeins geislamjólk úr teknetíum Tc 99m geislalind sem hefur verið skolað innan síðustu 8 klst. Til að ná mestum hreinleika geislaefnisins skal blanda með nýlega skolaðri geislamjólki af teknetíum Tc 99m úr geislalind.

Geislamerkingarhvorf teknetíum Tc 99m eru háð því að viðhalda tinjóninni í afoxuðu ástandi. Ekki má nota natríum pertechnetate (Tc 99m) inndælingu sem inniheldur oxandi efni til að blanda þessa samstæðu. Hettuglösín eru innsiglið við köfnunarefni, loft og súrefni er skaðlegt innihaldi hettuglassins og því má ekki lofta hettuglasið.

Lymphoseek, geislamerkt stungulyf, lausn skal nota innan 6 klst. eftir blöndun. Skammturinn má ekki innihalda minna en tilætlaðan styrk Tc 99m geislavirkni fyrir aðgerð sama dag (18,5 MBq) eða aðgerð næsta dag (74 MBq) þegar hann er gefinn.

### Ákvörðun inndælingarrúmmáls

Gefa má sjúklingum Lymphoseek með stakri inndælingu eða mörgum inndælingum. Áður en lyfið er framleitt skal ákvarða fyrirhugaða inndælingaraðferð og fjölda inndælinga sem notaðar verða fyrir tiltekinn sjúkling. Undirbúið sérstaka sprautu fyrir hverja inndælingu. Byggt á fyrirhuguðum fjölda

sprautu og fyrirhuguðu heildarrúmmáli inndælinga á hvern sjúkling, skal ákvarða (með aðstoð Töflu 3 hér fyrir neðan) blandað rúmmál hettuglassins með geislamerktu Lymphoseek.

Hvert Lymphoseek hettuglas, eftir að það er blandað og geislamerkt, inniheldur 50 míkrogrömm af lyfinu með auka umframfyllingu þegar það er framleitt í samræmi við leiðbeiningarnar og gefið eins og lagt er til í Töflu 3. Umframfyllingin er 12,5 míkrogrömm til að hægt sé að framkvæma próf á hreinleika geislaefnisins og til að tryggja að hægt sé að gefa 50 míkrogrömm af tilmanocepti. Ekki má gefa einum sjúklingi allt innihald hettuglassins. Geislamerkt lyfið skal nota innan 6 klst. eftir framleiðslu þess. Farga skal ónotuðum lyfjaleifum.

**Tafla 3: Lymphoseek inndælingar eftir inndælingarrúmmáli**

Tilætlaður fjöldi inndælinga	Heildarrúmmál inndælingar	Heildarrúmmál Lymphoseek í blönduðu hettuglasi
1 x 0,1 ml inndæling	0,1 ml	0,125 ml
5 x 0,1 ml inndælingar eða 2 x 0,25 ml inndælingar eða 1 x 0,5 ml inndæling	0,5 ml	0,625 ml
5 x 0,2 ml inndælingar eða 4 x 0,25 ml inndælingar eða 2 x 0,5 ml inndæling	1,0 ml	1,25 ml

#### Aðferð við lyfjagjöf

Framleiðsla geislamerktu Lymphoseek stungulyfs, lausnar með samstæðunni fer fram með því að fylgja eftirfarandi smitsæfðri aðferð:

- Fyrir geislamerkingu skal skoða hettuglasið með tilmanocept stofninum til að ganga úr skugga um að engar skemmdir séu á því. Ekki má nota hettuglasið ef heilleika þess er stefnt í hættu.
- Við geislamerkingu skal nota natríum pertechnetate (Tc 99m) lausn úr teknetíum Tc 99m geislalind innan 8 klst. frá skolun hennar.
- Ekki má lofta hettuglasið með tilmanocept stofni fyrir geislamerkingu eða meðan á henni stendur.
- Notið smitsæfða sprautu til að draga með smitgátuðum hætti u.þ.b. 23,1 MBq eða 92,5 MBq af natríum pertechnetate (Tc 99m) lausn annaðhvort í um 0,125 ml rúmmál (fyrir 0,125 ml af blönduðu rúmmáli í hettuglasinu) eða um 0,5 ml rúmmál (fyrir 0,625 ml eða 1,25 ml af blönduðu rúmmáli í hettuglasinu). Prófið virkni teknetíum Tc 99m í hettuglasinu í skammtakvarða.
- Áður en geislamerking fer fram skal skrá geislunarmagn, rúmmál í blönduðu hettuglasinu, dagsetningu og tíma, fyrningardagsetningu og lotunúmer í þar til gerðan reit á merkimiða hettuglassins og líma hann á hettuglasið með tilmanocept stofninum. Setjið hettuglasið í geislunarskermun og hreinsið skilrúmið með hreinsklút vættum í alkóhóli.
- Bætið með smitgátuðum hætti natríum pertechnetate (Tc 99m) lausn (úr skrefi d hér á undan) í hettuglasið með tilmanocept stofninum. Án þess að taka nálina út skal fjarlægja jafn mikið rúmmál af lofti úr hettuglasinu. Má ekki lofta.
- Takið nálina út, snúið hettuglasinu létt til að blanda innihaldinu og látið standa við stofuhita í minnst 15 mínútur.
- Bætið smitsæfðu natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, með smitgátaðri aðferð við geislamerkt lyfið í hettuglasinu með tilmanocept stofninum, eftir þörfum, til að blandað rúmmál í hettuglasinu nái 0,125 ml, 0,625 ml eða 1,25 ml áður en skammtur sjúklings er settur í sprautuna (sprauturnar). Til að jafna þrýstinginn skal draga út jafn mikið rúmmál lofts.
- Prófið heildargeislavirkni í geislamerktu hettuglasinu með skammtakvarða. Skráið styrk á virkni teknetíum Tc 99m, heildarrúmmál, dagsetningu og tíma prófunar, fyrningardagsetningu og lotunúmer á merkimiða skermunarinnar sem fylgir samstæðunni. Límið merkimiðann á skermunina.
- Ákvarðið hreinleika geislaefnis í geislamerkta lyfinu eins og lýst er hér fyrir neðan.
- Dragið tilætlað magn af geislamerktu lyfinu í tilætlaðan fjölda sprautu. Prófið sprautuna (sprauturnar) í skammtakvarða. Skráið magn geislavirkni, dagsetningu og tíma prófunar, rúmmál

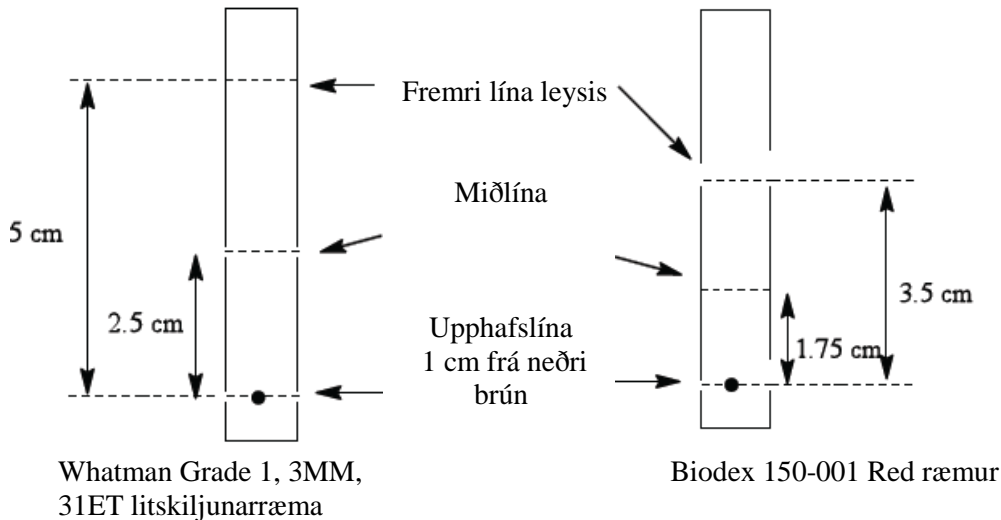
og fyrningardagsetningu (má ekki vera meira en 6 klst. eftir framleiðslutíma) á merkimiða fyrir sprautu og límið á sprautuna (sprauturnar).

1. Geymið geislavirkt lyfið í skermun. Geymið ekki við hætti hita en 25°C. Notið fyrir fyrningardagsetninguna á merkimiða.

#### Ákvörðun hreinleika geislaefnis í geislamerktu Lymphoseek

Ákvarðið hreinleika geislaefnis í geislamerktu Lymphoseek með þunnlagsgreiningu á plötu (Instant Thin Layer Chromatography, ITLC) með því að nota 150-001 Red Strips (pappírslitskiljun með sellulósa) af gerð Whatman Grade 1, 3MM, 31ET Chr eða Biodex og beita eftirfarandi aðferð:

- a. Merkið með penna á litskiljunarræmuna upprunalínu, miðlínu og fremri línu leysis eins og sýnt er hér fyrir neðan:



- b. Setjið lítinn dropa (3-10 míkrolítrar) af geislamerktu lyfinu á miðju upprunalínunnar á litskiljunarræmunni.
- c. Setjið ræmuna í litskiljunarhólf sem inniheldur 1 ml af asetóni sem framköllunarleysi. Leyfið leysinum að færast að fremri línu leysis (5 cm frá neðri brún Whatman ræmu og 3,5 cm á Biodex ræmu). Takið ræmuna úr hólfinu, látið þorna og klippið í tvennt. Teljið hvorn helming ræmunnar með viðeigandi talningatæki fyrir geislavirkni (skammtakvarða eða fjölnota greiningartæki).
- d. Reiknið út hundraðshluta hreinleika geislaefnisins (% RCP) með eftirfarandi hætti:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Talning (virkni) í neðri helming}}{\text{Talning (virkni) í neðri helming} + \text{talning (virkni) í efri helming}} \times 100$$

- e. Notið ekki geislamerkt Lymphoseek ef hreinleiki geislaefnisins er minni en 90%.

#### Myndgreining/kortlagning varðeitla

Notkun við brjóstakrabbameini, sortuæxli og flöguþekjukrabbameini í munholi hjá fullorðnum:

- Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar Lymphoseek allt að 30 klst. fyrir skurðaðgerð. Lófagamateljari (lófagammageislanemi) var notaður í skurðaðgerð til að finna varðeitla sem staðalbinda Tc 99m. Í klínískum rannsóknum með Lymphoseek, notuð rannsakendur þröskuldarreglu fyrir jákvæða staðsetningu teknetíum Tc 99m sem metin var með því að nota bakgrunnstalningar fyrir geislavirkni plús þrjú staðalfrávik frá aðalbakgrunnsmælingum (þ.e., þrjár-sigmur reglan, sem sýnir >99,7% af væntanlegum mun frá bakgrunni) [sjá Töflu 4]. Bakgrunnstalningar voru yfirleitt gerðar í vef minnst 20 cm frá stungustað.

**Tafla 4: Dæmi um þröskuld þrjár-sigmur reglunnar**

<b>Bakgrunnstalning<sup>a</sup></b>	<b>Þrjár-sigmur þröskuldsgildi</b>
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

<sup>a</sup> Meðaltal þriggja 2-sekúndna talninga eða einnar 10-sekúndna talningar

- Öll efni til kortlagningar eitla nota þætti í eitlakerfinu til dreifingar. Myndataka og greining varðeitla með Lymphoseek er háð eiginleika þess að beinast að og bindast við netþekjufrumur í eitlum. Þjögun undirliggjandi skipulags og á virkni eitlakerfisins vegna umfangsmikilla fyrri skurðaðgerða, geislunar eða meinvarpa getur valdið því að Lymphoseek finnist síður í eitlum. Byggt á klínískum rannsóknum er tíðni staðsetningar (hlutfall allra sjúklinga með minnst einn sýktan eitil) og umfang staðsetningar (meðalfjöldi sýktra eitla á hvern sjúkling) með Lymphoseek ekki háð því hvernig inndæling geislavirka lyfsins fer fram. Notkun Lymphoseek er ætlað að vera til viðbótar við þreifun, sjónrænni skoðun og öðrum aðferðum sem er mikilvægar til að staðsetja eitla. Kortlagning eitla í aðgerð með gammageislun gefur hafist strax 15 mínútum eftir inndælingu og innan 30 klst. (við aðgerð næsta dag) eftir að Lymphoseek er gefið.
- Eftir inndælingu Lymphoseek má nota ytri gammageislun til myndgreiningar. Ráðlagður tími fyrir myndgreiningu fyrir aðgerð er 15 mínútur eftir inndælingu en hún má hefjast strax eftir 10 mínútur. Skilvirkar myndgreiningaraðferðir eru meðal annast gammamyndavél, sindurritun, SPECT og SPECT/CT. Þó að þær séu til viðbótar gammageislakönnunar í aðgerð skulu slíkar myndir ekki koma í staðinn fyrir skilvirka og ítarlega könnun með lófagammageislanema.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**



## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

### 1. HEITI LYFS

Lymphoseek 50 míkrogrömm samstæða fyrir geislavirkt lyf tilmanocept

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 50 míkrogrömm af tilmanocepti.

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:

Trelahós, díhýdrat

Glýsín (E640)

Natríumaskorbat (E301)

Tinklóríð, tvíhýdrat (E512)

Natríumhýdroxíð (E524)

Saltsýra, þynnt (E507)

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Samstæða fyrir geislavirkt lyf

1 hettuglas

5 hettuglös

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Í pakkningunni eru leiðbeiningar um blöndun og geislamerkingu lyfsins.

Til inndælingar eftir geislamerkingu.

Til notkunar í húð, undir húð, í æxli eða umhverfis æxli eftir geislamerkingu með natríum pertechnetate ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

Geislamerktu lausnina má nota í 6 klst. þegar hún er geymd við lægri hita en 25°C.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/955/002	1 hettuglas
EU/1/14/955/001	5 hettuglös

**13. LOTUNÚMER**

Lotunr.:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

Áletrun á hettuglasi

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lymphoseek 50 míkrogrömm samstæða fyrir geislavirkt lyf tilmanocept

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Fyrir inndælingu eftir geislamerkingu með natríum pertechnetate ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist:

**4. LOTUNÚMER**

Lotunr.:

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAÐ**

Inniheldur umframfyllingu.

Navidea

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Merkimiði á skermun sem settur er á eftir geislamerkingu**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lymphoseek 50 míkrogrömm stungulyf, lausn teknetíum ( $^{99m}\text{Tc}$ ) tilmanoecept

Til notkunar í húð, undir húð, í æxli eða umhverfis æxli.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Til inndælingar

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Notist innan 6 klst. eftir geislamerkingu.

Fyrnist: \_\_\_\_\_Tími/Dags.

**4. LOTUNÚMER**

Lotunr.:

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

Heildarvirkni: \_\_\_\_\_MBq

Heildarrúmmál: \_\_\_\_\_ml

Kvörðunartími: \_\_\_\_\_Tími/Dags.

**6. ANNAÐ**

Geymið ekki við herra hitastig en 25°C.

Inniheldur umframfyllingu.



## **B. FYLGISEÐILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Lymphoseek 50 míkrogrömm samstæða fyrir geislavirkt lyf tilmanoept

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lymphoseek og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lymphoseek
3. Hvernig nota á Lymphoseek
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lymphoseek
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Lymphoseek og við hverju það er notað

Þetta lyf er eingöngu ætlað til sjúkdómsgreiningar hjá fullorðnum. Það merkir að það er notað við brjóstakrabbameini, sortuæxli eða krabbameini í munnholi til að fá upplýsingar um sjúkdóminn. Það er ekki ætlað til meðferðar á sjúkdómnum.

Áður en það er notað er stofninum í hettuglasinu sem inniheldur tilmanoept blandað saman við geislavirkt lyf sem nefnist natríum pertechnetate (sem inniheldur  $^{99m}\text{Tc}$ ) til að búa til efni sem nefnist teknetíum ( $^{99m}\text{Tc}$ ) tilmanoept.

Þar sem teknetíum ( $^{99m}\text{Tc}$ ) tilmanoept inniheldur lítið magn geislavirkni getur það gert hluta líkamans sýnilega læknum við rannsóknir til að hjálpa þeim að sjá hvort krabbameinið hefur dreift sér á staði sem nefnast eitlar sem er að finna nálægt æxlum. Eitlarnir sem eru næstir æxlinu eru kallaðir varðeitlar. Þangað er líklegast að krabbameinsfrumurnar hafi dreift sér. Þegar Lymphoseek hefur fundið varðeitlana er hægt að fjarlægja þá og athuga hvort í þeim séu krabbameinsfrumur. Lymphoseek finnur eitlana og er hægt að finna með því að nota sérstaka myndavél eða skynjara.

Notkun Lymphoseek felur í sér útsetningu fyrir litlu magni af geislavirkni. Læknirinn og lækurinn sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni hafa talið að klínískur ávinningur af meðferðinni með geislavirka lyfinu sé meiri en hættan sem fylgir geislun.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Lymphoseek

##### Ekki má nota Lymphoseek

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir tilmanoept eða einhverju af innihaldsefnum lyfsins (sem talin eru upp í kafla 6) eða fyrir einhverjum innihaldsefnum geislamerкта lyfsins.

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni áður en þér er gefið Lymphoseek:

- ef þú hefur fundið fyrir einhverjum merkjum um ofnæmisviðbrögð (talin upp í kafla 4) eftir fyrri gjöf Lymphoseek
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarvandamál (nýrna- eða lifrarsjúkdóm)

### **Börn og unglingar**

Þetta lyf er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Lymphoseek**

Látið lækinn sem hefur umsjón með geislaefna meðferðinni vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni áður en lyfið er notað.

Þú verður að láta lækinn sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni vita áður en Lymphoseek er gefið ef möguleiki er að þú sért þunguð, ef þú hefur misst úr blæðingar eða ef þú ert með barn á brjósti.

Ef þú ert í vafa er mikilvægt að ráðfæra þig við lækinn sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni sem mun hafa umsjón með aðgerðinni.

Ef þú ert þunguð mun lækinn sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni aðeins nota þetta lyf á meðan ef væntanlegur ávinningur er meiri en áhættan.

Ef þú ert með barn á brjósti skaltu farga brjóstamjólkinni í tvo sólarhringa eftir lyfjagjöf með Lymphoseek.

Spurði lækinn sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni hvenær þá mátt hefja brjóstgjöf á ný.

### **Akstur og notkun véla**

Talið er ólíklegt að Lymphoseek hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla. Læknirinn og lækinn sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni munu láta þig vita hvenær er óhætt að aka eftir aðgerðina.

### **Lymphoseek inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverjum skammti. Það merkir að það er „án natríums“.

## **3. Hvernig nota á Lymphoseek**

Þetta lyf er aðeins ætlað til notkunar á sjúkrahúsi.

Ströng lög eru í gildi um notkun, meðferð og förgun geislavirkra lyfja. Lymphoseek verður aðeins notað við sérstakar aðstæður undir eftirliti. Aðeins heilbrigðisstarfsmenn sem hafa fengið þjálfun í öruggri meðferð þess munu meðhöndla og gefa þér þetta lyf. Þeir munu gæta þess sérstaklega að fara með lyfið á öruggan hátt og upplýsa þig um aðgerðir.

Læknirinn sem hefur umsjón með aðgerðinni mun ákveða magn af Lymphoseek sem verður notað fyrir þig. Það verður minnsta magnið sem þarf til að ná tilætluðum upplýsingum.

Magnið sem gefa skal sem yfirleitt er mælt með fyrir fullorðinn er á bilinu 18,5 til 74 MBq (megabecquerel, einingin sem notuð er til að tjá geislavirkni).

Skipta má skammtinum í smærri einingar. Það þýðir að læknirinn getur notað fleiri en eina inndælingu í svæðið umhverfis æxlið.

### **Áður en Lymphoseek er gefið skal:**

Fylgja leiðbeiningum læknisins eða læknisins sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni.

### **Gjöf Lymphoseek og framkvæmd aðgerðarinnar**

Lymphoseek er dælt undir húð, undir geirvörtu eða í eða umhverfis æxlið. Staðarvalið fer eftir tegund æxlis.

Lymphoseek er gefið annað hvort daginn fyrir eða sama dag og aðgerðin fer fram.

### **Lengd aðgerðarinnar**

Læknirinn sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni mun upplýsa þig um hvað aðgerðin tekur yfirleitt langan tíma.

Læknirinn sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni notar sérstaka myndavél til að finna Lymphoseek. Skurðlæknirinn notar myndirnar til að sjá hvar varðeitlarnir eru staðsettir. Skurðlæknirinn mun einnig nota vél sem finnur  $^{99m}\text{Tc}$  hluta lyfsins.  $^{99m}\text{Tc}$  hlutinn sýnir skurðlæknum hvar varðeitlarnir eru staðsettir.

Þegar varðeitill er fundinn fjarlægir skurðlæknirinn hann. Ef það eru fleiri en einn varðeitill mun hann fjarlægja þá líka. Varðeitlarnir eru síðan skoðaðir til að sjá hvort krabbameinsfrumur hafa dreift sér í þá.

### **Hvað gera skal eftir lyfjagjöf með Lymphoseek**

Læknirinn sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni mun segja þér hvort þú þarft að gera sérstakar varúðarráðstafanir eftir að hafa fengið þetta lyf. Hafðu samband við lækninn ef spurningar vakna.

### **Ef þér hefur verið gefinn stærri skammtur af Lymphoseek en mælt er fyrir um**

Ofskömmtun er ólíkleg vegna þess að þú munt fá sérstaklega mælt magn af Lymphoseek sem læknirinn sem sér um aðgerðina hefur nákvæmt eftirlit með. Hins vegar, ef ofskömmtun verður, munt þú fá viðeigandi meðferð.

Leitið til læknisins sem hefur umsjón með geislaefnameðferðinni ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun þessa lyfs.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þetta lyf getur valdið eftirfarandi aukaverkunum:

**Sjaldgæfar** (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- erting eða verkur á stungustað (þ.m.t. í brjósti og húð)
- verkur í sári, opnun sárs eða vökvasöfnun á skurðstað
- ógleði eða sundl
- þokusýn
- talörðugleikar
- höfuðverkur
- aukinn hjartsláttartíðni
- tíð eða bráð þörf fyrir þvaglát
- hitatilfinning, stingir eða náladofi eða verkur í útlím, öxl, hálsi eða kjálka
- andlitsroði
- há gildi kalsíums í blóði.

Þetta geislavirka lyf gefur lítið magn jónandi geislunar sem tengist minnstu hættu á krabbameini og erfðagöllum.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Viðauki V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Lymphoseek**

Þú munt ekki þurfa að geyma þetta lyf. Geymsla lyfsins er á ábyrgð sérfræðingsins á viðeigandi stað. Geymsla geislavirkra lyfja skal vera í samræmi við reglur í hverju landi um geymslu geislavirkra efna.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar sérfræðingum.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskju og merkimiða á eftir „Fyrnist“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geislamerkta lausnin er stöðug í 6 klst. við að hámarki 25°C.

Geislamerkt lyfið er tær, litlaus lausn sem inniheldur engar sjáanlegar agnir. Notið ekki ef agnir og/eða litabreyting eru sjáanleg.

Förgun geislavirkra lyfja skal fara fram í samræmi við reglugerðir í hverju landi um geislavirk efni. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Lymphoseek inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er tilmanocept. Hvert hettuglas inniheldur 50 míkrogrömm af tilmanocepti.
- Önnur innihaldsefni eru trehalósi, tvíhrýdrat, glýsín (E640), natríumaskorbat (E301), tinklóríð, tvíhýdrat, natríumhýdroxíð (E524), og saltsýra, þynnt (E507).

### **Lýsing á útliti Lymphoseek og pakkningastærðir**

Áður en það er notað er stofninum í hettuglasinu blandað saman við geislavirkt lyf sem nefnist natríum pertechnetate til að búa til efni sem nefnist teknetíum (<sup>99m</sup>Tc) tilmanocept.

### **Pakkningastærðir**

Hettuglösín úr gleri eru afhend í öskju með 1 eða 5 hettuglösum.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

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

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

-----  
Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir Lymphoseek er að finna í heild sem hluti sem hægt er að rífa frá í lok prentaðs fylgiseðils í pakkningu lyfsins með það að markmiði að heilbrigðisstarfsfólk hafi aðgang að frekari vísindalegum og hagnýtum upplýsingum um gjöf og notkun þessa geislavirka lyfs.

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) [SmPC skal fylgja í öskjunni]