

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lymphoseek 50 microgram, kit voor radiofarmaceutisch preparaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 50 microgram tilmanocept.

De radionuclide maakt geen deel uit van de kit.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat.

De injectieflacon bevat een steriel, niet-pyrogeen, wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Radioactief gelabelde Lymphoseek is geïndiceerd voor beeldvorming en intra-operatieve detectie van afvoerende schildwachtklieren (*sentinel nodes*) bij een primaire tumor bij volwassen patiënten met borstkanker, melanoom of gelokaliseerd plaveiselcelcarcinoom van de mondholte.

Uitwendige beeldvorming en intra-operatieve beoordeling kunnen worden uitgevoerd met behulp van een apparaat voor gammadetectie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor gebruik in ziekenhuizen.

Het geneesmiddel mag alleen worden toegediend door getrainde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met technische deskundigheid bij het uitvoeren en interpreteren van procedures voor het opsporen van schildwachtklieren.

Dosering

De aanbevolen dosis is 50 microgram tilmanocept dat radioactief is gelabeld met 18,5 MBq technetium-99m (tilmanocept-[^{99m}Tc]) voor een operatie op dezelfde dag of 74 MBq voor een operatie de volgende dag. De dosis van 50 microgram mag niet worden aangepast aan verschillen in lichaamsgewicht. De totale injectiehoeveelheid mag niet hoger zijn dan 50 microgram tilmanocept, met een totale maximale radioactiviteit van 74 MBq per dosis.

Het aanbevolen minimale tijdsinterval tussen de injectie en de beeldvorming is 15 minuten. Vanaf 15 minuten na injectie kan al worden begonnen met het intra-operatief opsporen van lymfeknopen.

Patiënten die zijn ingepland voor een operatie op de dag van de injectie krijgen 18,5 MBq van het met technetium-99m radioactief gelabelde product toegediend. Toediening mag niet meer dan 15 uur vóór het geplande tijdstip van de operatie en de intra-operatieve detectie plaatsvinden.

Patiënten die zijn ingepland voor een operatie op de dag na de injectie krijgen 74 MBq van het met technetium-99m radioactief gelabelde product toegediend. Toediening mag niet meer dan 30 uur vóór het geplande tijdstip van de operatie en de intra-operatieve detectie plaatsvinden.

Speciale patiëntgroepen

Lever- of nierfunctiestoornis

De hoeveelheid toe te dienen radioactiviteit dient voor deze patiënten zorgvuldig overwogen te worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Zelfs wanneer de dosis van 74 MBq helemaal niet geëlimineerd zou worden, zou de stralingsdosis die de patiënt toegediend krijgt niet hoger zijn dan 2,28 mSv.

Er zijn met het geneesmiddel bij normale en speciale populaties geen uitgebreide onderzoeken gedaan naar de dosisspreiding en -aanpassing. De farmacokinetiek van tilmanocept-[^{99m}Tc] bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis is niet gekarakteriseerd (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Patiënten van 65 jaar of ouder (32%) werden in klinische onderzoeken beoordeeld; er werden geen veiligheidskwesties vastgesteld. Er wordt geen dosisaanpassing gebaseerd op leeftijd aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lymphoseek bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel moet voorafgaand aan toediening aan de patiënt radioactief worden gelabeld. Het radioactief gelabelde product is een heldere, kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes.

Na de radioactieve labeling kan het middel worden toegediend via een intradermale, subcutane, intratumorale of peritumorale injectie.

Bij melanoom wordt het middel intradermaal in één enkele injectie of verdeeld over meerdere injecties toegediend.

Bij borstkanker wordt het middel intradermaal, subareolair (één of meerdere injecties) of peritumoraal (meerdere injecties) toegediend.

Bij plaveiselcelcarcinoom van de mondholte wordt het middel peritumoraal (meerdere injecties) toegediend.

Elke injectieflacon van 50 microgram bevat een extra overmaat om zeker te stellen dat 50 microgram tilmanocept kan worden toegediend. Het is echter noodzakelijk dat de injectieflacon volgens de aanwijzingen wordt bereid en een aliquot van 50 microgram wordt gebruikt voor één patiënt.

Individuele injectievolumes mogen niet groter dan 0,5 ml of kleiner dan 0,1 ml zijn. Het totale injectievolume mag niet groter dan 1,0 ml en niet kleiner dan 0,1 ml zijn. Verdunning van het middel in volumes groter dan 1,0 ml kan van invloed zijn op de *in-vivo*-dispositie van Lymphoseek.

Voor instructies over de bereiding en controle van de radiochemische zuiverheid van het radiofarmacon, zie rubriek 12.

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een van de bestanddelen van het radioactief gelabelde product.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Potentieel voor overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties

Er moet altijd rekening gehouden worden met het mogelijke risico op overgevoeligheidsreacties waaronder ernstige, levensbedreigende of fatale anafylactische / anafylactoïde reacties.

Indien overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet en moet, indien nodig, intraveneuze behandeling worden ingesteld. Om in noodgevallen onmiddellijk maatregelen te kunnen treffen moeten de juiste geneesmiddelen en apparatuur zoals een endotracheale canule en een beademingsapparaat binnen handbereik zijn.

Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd kunnen worden door het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen.

Nier- en leverfunctiestoornissen

De baten-risicoverhouding dient voor deze patiënten zorgvuldig overwogen te worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Zelfs wanneer de dosis van 74 MBq helemaal niet geëlimineerd zou worden, zou de geschatte stralingsdosis die de patiënt toegediend krijgt niet hoger zijn dan 2,28 mSv (zie rubriek 4.2).

Vorbereiding van de patiënt

De patiënt moet vóór aanvang van het onderzoek goed gehydrateerd zijn en moet worden aangespoord om in de eerste uren na het onderzoek zo vaak mogelijk de blaas te legen om de straling te verminderen.

Speciale waarschuwingen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor voorzorgsmaatregelen in verband met het milieurisico, zie rubriek 6.6.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Toevoeging van zeer grote volumes merkstoffen of andere injectievloeistoffen, temporeel of anatomisch proximaal van Lymphoseek kan van invloed zijn op de *in-vivo*-dispositie van Lymphoseek. Aanvullende merkstoffen moeten minimaal 30 minuten vóór of na Lymphoseek worden toegediend.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer toediening van radiofarmaceutica aan een vrouw die zwanger kan worden wordt overwogen, is het belangrijk om vast te stellen of de vrouw zwanger is. Van iedere vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen, moet worden aangenomen dat zij zwanger is, totdat het tegendeel is aangetoond. Als er

twijfels zijn over een mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, als zij een onregelmatige cyclus heeft, enz.) dienen alternatieve technieken zonder ioniserende straling (als die er zijn) aan de patiënt te worden aangeboden.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tilmanocept bij zwangere vrouwen. Er werden geen reproductietoxiciteitsonderzoeken bij dieren uitgevoerd en het is niet bekend of Lymphoseek foetale schade zou kunnen aanrichten wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend.

Radionuclideprocedures uitgevoerd bij zwangere vrouwen brengen met zich mee dat ook de foetus een stralingsdosis krijgt. Daarom dienen tijdens de zwangerschap slechts dringend noodzakelijke onderzoeken te worden uitgevoerd, wanneer het waarschijnlijke voordeel het risico voor moeder en kind ruimschoots overtreft.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tilmanocept- ^{99m}Tc bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Voordat radiofarmaceutica worden toegediend aan een moeder die borstvoeding geeft, dient overwogen te worden of de toediening van radionuclide kan worden uitgesteld totdat de moeder is gestopt met het geven van borstvoeding. Ook dient overwogen te worden wat het meest geschikte radiofarmacon is, waarbij de uitscheiding van radioactiviteit in de moedermelk in ogenschouw genomen moet worden. Als toediening noodzakelijk geacht wordt, dient de borstvoeding gedurende 24 uur na de injectie onderbroken te worden en de afgekolfde voeding te worden verwijderd.

Vruchtbaarheid

Er is met Lymphoseek geen vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren uitgevoerd.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lymphoseek heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische proeven met 553 patiënten waren de meest voorkomende bijwerkingen:

- irritatie op de injectieplaats (0,7%; 4 van de 553 patiënten)
- pijn op de injectieplaats (0,2%; 1 van de 553 patiënten)

Andere bijwerkingen kwamen soms voor en waren van lichte ernst en van korte duur.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De incidentie van hieronder weergegeven bijwerkingen is in klinische onderzoeken beoordeeld bij 553 proefpersonen van 18 jaar en ouder die Lymphoseek toegediend kregen. Deze bijwerkingen stonden temporeel in verband met de toediening van Lymphoseek en werden mogelijk veroorzaakt door andere aan de patiënten toegediende geneesmiddelen of door chirurgische ingrepen.

De bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken werden waargenomen, worden hieronder vermeld naar frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms: hypercalciëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms: afasie, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
Oogaandoeningen	Soms: wazig zien
Hartaandoeningen	Soms: sinustachycardie
Bloedvataandoeningen	Soms: flushing (blozen)
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms: misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms: irritatie van de huid
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms: pijn in ledemaat, skeletspierstelselpijn, nekpijn, kaakpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms: mictiedrang, pollakisurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms: pijn in de borst
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms: irritatie op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, verhit gevoel
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms: pijn op de plaats van incisie, seroom, wonddehiscentie

Blotstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met de kans op het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Omdat de effectieve dosis voor een volwassene (70 kg) 1,32 mSv is wanneer de maximale aanbevolen radioactiviteit van 74 MBq wordt toegediend, wordt verwacht dat deze bijwerkingen met een lagere waarschijnlijkheid zullen optreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9. Overdosering

De totale injectiehoeveelheid mag niet hoger zijn dan 50 microgram tilmanocept, met een totale maximale radioactiviteit van 74 MBq per dosis. Chronische of acute overdosering is onwaarschijnlijk gezien de totale injectiehoeveelheid.

Er werden geen klinische gevolgen waargenomen bij doses van 3,7 keer de aanbevolen dosis Lymphoseek bij mensen, of 390 keer de verwachte humane blootstelling aan tilmanocept bij dieren.

In geval van toediening van een stralingsoverdosis met tilmanocept dient de door de patiënt geabsorbeerde dosis waar mogelijk gereduceerd te worden door de eliminatie van radionuclide uit het lichaam te verhogen door frequent urineren of door geforceerde diurese en frequent legen van de blaas.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diagnostische radiofarmaca voor tumordetectie, ATC-code: V09IA09.

Werkingsmechanisme

Lymphoseek is een receptor-gericht radiofarmacon dat is ontworpen voor een snelle passage door de lymfgevaten; het middel is biologisch gericht, hoopt zich op en wordt vastgehouden in primaire, belangrijke voorspellende, afvoerende lymfeknopen (schildwachtklieren). De stof, tilmanocept, bindt zich specifiek aan mannose-bindende receptoreiwitten (CD206) die voorkomen op het oppervlak van macrofagen en dendritische cellen. Macrofagen zijn in hoge concentraties in lymfeknopen aanwezig.

Tilmanocept is een macromolecuul die bestaat uit meerdere eenheden di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur (DTPA) en mannose, die beide synthetisch gebonden zijn aan een dextran-ruggengraat van 10 kDa. De mannose werkt als substraat voor de receptor en het DTPA werkt als chelaatvormende stof voor de labeling met technetium-99m. De gemiddelde diameter van tilmanocept is 7 nm en deze kleine molecuulomvang maakt een beter transport naar de lymfekanalen mogelijk met als resultaat een snelle en consistente klaring van de injectieplaats.

Lymphoseek is bedoeld om na de reconstitutie en labeling dicht bij de tumor te worden geïnjecteerd en te worden gebruikt in preoperatieve beeldvorming door middel van gammadetectie in combinatie met een vaste gammacamera (scintigrafie), SPECT (*single-photon-emission computed tomography*) of SPECT/CT (SPECT/computertomografie) en/of intra-operatief in combinatie met een gammadetectieprobe voor de lokalisatie van afvoerende schildwachtklieren in de lymfatische route bij een tumor.

In *in-vitro*-onderzoek vertoonde tilmanocept-[^{99m}Tc] specifieke en strakke binding aan humane CD206-receptoren met een primaire affiniteit met de bindingsplaats van $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. In klinische fase 1-onderzoeken hoopt ongeveer 0,5 tot 1,8% van de dosis zich op in afvoerende lymfeknopen door specifieke binding na 30 minuten. De binding van tilmanocept-[^{99m}Tc] is niet afhankelijk van het soort tumor of de ernst ervan.

Klinische werkzaamheid

In klinische fase 3-onderzoeken was tilmanocept-[^{99m}Tc] binnen tien minuten detecteerbaar in schildwachtklieren. Uit analyse van uitwendige gamma-beeldvorming blijkt dat gebonden tilmanocept-[^{99m}Tc] tot 30 uur in dezelfde afvoerende lymfeknopen wordt vastgehouden. Er werd een preoperatieve lymfoscintigrafie uitgevoerd bij 100% van de patiënten met melanoom, 100% van de patiënten met plaveiselcelcarcinoom van het hoofd en de hals/nek en 82% van de patiënten met borstkanker. De mate van overeenkomst tussen lokalisatie van lymfeknopen (bepaald aan de hand van de detectie van radioactiviteit) met behulp van preoperatieve lymfoscintigrafie en intra-operatief lymfeknoopp onderzoek was 97,8% voor alle patiënten.

In klinische fase 3-onderzoeken bij patiënten met borstkanker die onderzocht werden met behulp van zowel tilmanocept-[^{99m}Tc] als vitale blauwe kleurstof, vond bij gebruik van tilmanocept-[^{99m}Tc] bij 99,91% van de patiënten lokalisatie plaats met gemiddeld 2,08 gelokaliseerde schildwachtklieren per patiënt door middel van meta-analyses met fixed effects-model. Deze percentages waren significant hoger ($p < 0,0001$) ten opzichte van een meta-analyse met random effects-model van lokalisatiepercentages uit gepubliceerde literatuur over colloïdale stoffen voor het opsporen van lymfeknopen zoals deze in de Europese klinische praktijk worden toegepast. In een meta-analyse met fixed effects-model van twee fase 3-onderzoeken lokaliseerde tilmanocept-[^{99m}Tc] 99,99% van de verwijderde lymfeknopen die blauw kleurden door gebruik van een vitale blauwe kleurstof (concordantie). Anderzijds lokaliseerde vitale blauwe kleurstof 66,96% van de verwijderde lymfeknopen die werden opgespoord met tilmanocept-[^{99m}Tc] (omgekeerde concordantie).

In klinische fase 3-onderzoeken bij patiënten met melanoom die onderzocht werden met behulp van zowel tilmanocept-[^{99m}Tc] als vitale blauwe kleurstof, vond bij gebruik van tilmanocept-[^{99m}Tc] bij 99,89% van de patiënten lokalisatie plaats met gemiddeld 2,30 gelokaliseerde schildwachtklieren per patiënt door middel van meta-analyses met fixed effects-model. Deze percentages waren significant hoger ($p < 0,0001$) ten opzichte van een meta-analyse met random effects-model van lokalisatiepercentages uit gepubliceerde literatuur over colloïdale stoffen voor het opsporen van lymfeknopen zoals deze in de Europese klinische praktijk worden toegepast. In een meta-analyse met fixed effects-model van twee fase 3-onderzoeken lokaliseerde tilmanocept-[^{99m}Tc] 99,99% van de verwijderde lymfeknopen die blauw kleurden door gebruik van een vitale blauwe kleurstof (concordantie). Anderzijds lokaliseerde vitale blauwe kleurstof 63,50% van de verwijderde lymfeknopen die werden opgespoord met tilmanocept-[^{99m}Tc] (omgekeerde concordantie).

In één klinisch fase 3-onderzoek bij patiënten met intra-oraal of cutaan plaveiselcelcarcinoom lokaliseerde tilmanocept-[^{99m}Tc] bij 97,59% van de patiënten die lymfeklieronderzoek ondergingen, schildwachtklieren. Met betrekking tot de pathologische status van een verzameling lymfeknopen afkomstig van een volledige lymfeknooppontleding lokaliseerde tilmanocept-[^{99m}Tc] correct schildwachtklieren die voorspellend zijn voor de aanwezigheid van metastatische tumor bij 38 van de 39 patiënten. Dit is een fout-negatief resultaat van

2,56%. De algehele nauwkeurigheid van tilmanocept- ^{99m}Tc bij het aanwijzen van terecht-positieve en terecht-negatieve patiënten met betrekking tot de pathologie in de gelokaliseerde lymfeknopen was 98,80%.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lymphoseek in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de visualisatie van lymfeafvoer van solide maligne tumoren voor diagnostische doeleinden (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn twee klinische fase 1-onderzoeken met patiënten met borstkanker en één fase 1-onderzoek met patiënten met melanoom voltooid. Het doel van de onderzoeken was onder andere de radiofarmacokinetische beoordeling van Lymphoseek.

Distributie

In één fase 1-onderzoek bij patiënten met borstkanker vertoonde Lymphoseek bij alle drie de geteste doses (4, 20 en 100 microgram) snelle klaring van de injectieplaats (constanten voor de eliminatiesnelheid variërend van 0,222/u tot 0,278/u). De opname van tilmanocept- ^{99m}Tc in de primaire schildwachtklier steeg afhankelijk van de dosis ($p=0,009$): injectie van Lymphoseek met een dosis van 4, 20 en 100 microgram leidde tot niveaus in de primaire schildwachtklier (L_{SN}) van respectievelijk $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol en $10,58 \pm 8,43$ pmol tilmanocept- ^{99m}Tc . Het percentage geïnjecteerde dosis dat de primaire schildwachtklier bereikte (% ID_{SN}) was respectievelijk $0,05\% \pm 0,10\%$, $0,52\% \pm 0,38\%$, $0,21\% \pm 0,17\%$ in de dosisgroepen 4, 20 en 100 microgram Lymphoseek. Het %ID per gram in het plasma voor twee dosisniveaus bereikte een piek na 4 uur; de gemiddelde waarden voor de doses van 4 en 100 microgram waren respectievelijk $0,0090\%/g \pm 0,0048\%/g$ en $0,0039\%/g \pm 0,0046\%/g$. De dosis van 20 microgram bereikte een piek na 2,5 uur met een gemiddeld %ID/g van $0,0023\%/g \pm 0,0005\%/g$.

In het tweede fase 1-onderzoek onder patiënten met borstkanker waarbij patiënten 20 microgram Lymphoseek geïnjecteerd kregen, was de constante voor de gemiddelde eliminatiesnelheid van tilmanocept- ^{99m}Tc 0,299/u en de halfwaardetijd van het geneesmiddel op de injectieplaats 2,6 u. Het % ID_{SN} was $1,68\% \pm 1,22\%$ in de groep die 3 uur na de injectie met Lymphoseek geopereerd werd en $1,81\% \pm 2,19\%$ in de groep die 16 uur na de injectie geopereerd werd.

In het fase 1-onderzoek bij patiënten met melanoom vertoonde Lymphoseek bij alle drie de geteste doses (20, 100 en 200 microgram) klaring van de injectieplaats met constanten voor de eliminatiesnelheid variërend van 0,227/u tot 0,396/u, wat resulteert in een halfwaardetijd van het geneesmiddel op de injectieplaats van 1,75/u tot 3,05/u. De opname van tilmanocept- ^{99m}Tc in de primaire schildwachtklier steeg afhankelijk van de dosis: injectie van Lymphoseek met een dosis van 20, 100 en 200 microgram leidde tot L_{SN} -waarden van respectievelijk $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol en $58,2 \pm 41,2$ pmol tilmanocept- ^{99m}Tc . Het % ID_{SN} dat werd opgenomen in de primaire lymfeknoop was 0,50% voor de dosis van 20 microgram Lymphoseek, 0,35% voor de dosis van 100 microgram en 0,58% voor de dosis van 200 microgram. Het %ID per gram in het plasma voor twee dosisniveaus bereikte een piek na 15 minuten; de gemiddelde waarden voor de doses van 20 en 200 microgram waren respectievelijk $0,0104\%/g \pm 0,0135\%/g$ en $0,0065\%/g \pm 0,0082\%/g$. De dosis van 100 microgram bereikte een piek na 1 en 2 uur met een gemiddeld %ID/g van $0,0018\%/g \pm 0,001\%/g$ op beide meetpunten.

Eliminatie

Tilmanocept- ^{99m}Tc wordt primair geëlimineerd door de nieren. Het metabolisme van tilmanocept- ^{99m}Tc is niet experimenteel onderzocht. Tilmanocept kan in de lever worden gemetaboliseerd tot de samenstellende moleculen, d.w.z. dextran (dat via de nieren wordt uitgescheiden en/of verder gemetaboliseerd wordt tot glucose), mannose (een endogene suiker) en di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur (dat via de nieren wordt uitgescheiden). Zoals bij alle algemene metabolieten, vooral die waarbij de lever een meetbare rol speelt bij de eliminatie, zal waarschijnlijk ook enige eliminatie van tilmanocept- ^{99m}Tc via de gal optreden.

Het %ID voor lever, nieren en blaas berekend op basis van scans van het hele lichaam van patiënten met

borstkanker 1, 2,5 en 12 uur na toediening was altijd lager dan 2,6% (alle dosisniveaus gecombineerd). Het %ID voor lever, nieren en blaas berekend op basis van scans van het hele lichaam van patiënten met melanoom 1 en 12 uur na toediening varieerde na 1 uur van 1,1% tot 3,1% en was na 12 uur in alle gevallen gedaald tot minder dan 1%.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Trehalosedihydraat
Glycine (E640)
Natriumascorbaat (E301)
Tin(II)chloridedihydraat (E512)
Natriumhydroxide (E524)
Zoutzuur, verdund (E507)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6 en 12.

6.3. Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon
18 maanden.

Na radioactieve labeling
6 uur. Bewaren beneden 25°C. Bewaren in een geschikte stralingsafscherming.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na radioactieve labeling, zie rubriek 6.3.

Radiofarmaceutica dienen te worden bewaard in overeenstemming met de nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Glazen type I-injectieflacon van 8 ml met een butylrubber stop en een flip-off-verzegeling. Elke injectieflacon bevat 50 microgram tilmanocept.

Verpakkingsgrootte van 1 en 5 injectieflacons.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaceutica mogen alleen door bevoegde personen in aangewezen klinische omgevingen worden ontvangen, gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, gebruik, verplaatsing en verwijdering zijn onderworpen aan de regelgeving en/of de relevante vergunningen van de officiële bevoegde instantie.

Radiofarmaceutica moeten zo worden bereid dat wordt voldaan aan de eisen voor zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

De inhoud van de injectieflacon is uitsluitend bestemd voor gebruik bij de bereiding en radioactieve labeling van Lymphoseek en mag niet direct aan de patiënt worden toegediend zonder dat deze eerst de voorbereidingsprocedure heeft doorlopen. Elke injectieflacon van 50 microgram bevat een extra overmaat om zeker te stellen dat 50 microgram tilmanocept kan worden toegediend. Het is echter noodzakelijk dat de injectieflacon volgens de aanwijzingen wordt bereid en een aliquot van 50 microgram wordt gebruikt voor één patiënt; overgebleven materiaal moet na reconstitutie en gebruik worden verwijderd, zie rubriek 12.

Voor instructies over reconstitutie en radioactieve labeling van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12. Het radioactief gelabelde middel is een heldere, kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes.

De injectieflacon mag niet worden gebruikt als deze op enig moment tijdens de bereiding van het geneesmiddel beschadigd is.

De toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en bestraling van de operators tot een minimum wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

De inhoud van de kit is vóór ex tempore-bereiding niet radioactief. Nadat natriumpertechnetaat-[^{99m}Tc] is toegevoegd, moet het uiteindelijke preparaat echter adequaat worden afgeschermd.

De toediening van radioactieve geneesmiddelen brengt risico's met zich mee voor andere personen, door externe straling of door besmetting via gemorste urine, braaksel, enz. Daarom dienen stralingsbeschermende voorzorgsmaatregelen te worden genomen, conform de nationale regelgeving.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/955/002

EU/1/14/955/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2014

Datum van laatste verlenging: 16 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wordt gemaakt door middel van een [$^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$]-generator en vervalt met de emissie van gammastraling met een gemiddelde energie van 140 keV en een halfwaardetijd van 6,02 uur tot technetium (^{99m}Tc), dat gezien zijn lange halfwaardetijd van $2,13 \times 10^5$ jaar als quasi-stabiel kan worden beschouwd.

De geschatte stralingsdosis voor een aantal organen is gebaseerd op de MIRD-referentiewaarde voor de mens en MIRD S-waarde en is berekend aan de hand van biologische gegevens over de opname in de organen en de klaring uit het bloed.

De stralingsdoses voor organen en weefsels van een gemiddelde patiënt (70 kg) per MBq radioactief gelabelde Lymphoseek worden weergegeven in tabel 1 en 2.

Tabel 1. Geschatte uit Lymphoseek geabsorbeerde dosis bij patiënten met borstkanker^a

Geschatte geabsorbeerde stralingsdosis voor borstkanker, mGy/MBq	
Doelorgaan	Volwassenen
hersenen	0,0002
borst (injectieplaats)	0,0897
galblaaswand	0,0019
wand onderste deel dikke darm	0,0007
dunne darm	0,0005
maag	0,0010
wand bovenste deel dikke darm	0,0007
nier	0,0101
lever	0,0018
longen	0,0020
spier	0,0005
eierstokken	0,0101
rood beenmerg	0,0007
bot	0,0010
milt	0,0015
testes	0,0027
thymus	0,0063
schildklier	0,0048
urineblaas	0,0032
hele lichaam (bloed) ^b	0,0011

Effectieve dosis (E) (mannen, mSv/MBq)	0,01600
Effectieve dosis (E) (vrouwen, mSv/MBq)	0,01785

^a Berekend aan de hand van gegevens van 18 patiënten met borstkanker die vier peritumorale injecties met een dosis van 4, 20 en 100 microgram Lymphoseek toegediend kregen.

^b Bloed staat voor de blootstelling van het hele lichaam aan de hand van onafhankelijke metingen van andere organen en weefsels.

Tabel 2. Geschatte uit Lymphoseek geabsorbeerde dosis bij patiënten met melanoom^a

Geschatte geabsorbeerde stralingsdosis voor melanoom, mGy/MBq	
Doelorgaan	Volwassenen met melanoom
hersenen	0,0050
borst (injectieplaats)	0,0427
galblaaswand	0,0038
wand onderste deel dikke darm	0,0031
dunne darm	0,0032
maag	0,0030
wand bovenste deel dikke darm	0,0031
nier	0,0150
lever	0,0050
longen	0,0032
spier	0,0024
eierstokken	0,0162
rood beenmerg	0,0027
bot	0,0047
milt	0,0032
testes	0,0056
thymus	0,0031
schildklier	0,0025
urineblaas	0,0076
hele lichaam (bloed) ^b	0,0030
Effectieve dosis (E) (mannen, mSv/MBq)	0,01094
Effectieve dosis (E) (vrouwen, mSv/MBq)	0,01357

^a Berekend aan de hand van gegevens van 18 patiënten met melanoom die vier intradermale injecties met een dosis van 20, 100 en 200 microgram Lymphoseek toegediend kregen.

^b Bloed staat voor de blootstelling van het hele lichaam aan de hand van onafhankelijke metingen van andere organen en weefsels.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Radiologische veiligheid – Hantering van het middel

Gebruik waterdichte handschoenen, doeltreffende stralingsafscherming en passende veiligheidsmaatregelen wanneer u Lymphoseek hanteert om de patiënt, beroepsbeoefenaren, klinisch personeel en andere personen niet onnodig aan straling bloot te stellen.

Radiofarmaceutica moeten worden gebruikt door of onder toezicht van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die door specifieke scholing en ervaring gekwalificeerd zijn om radionucliden op veilige wijze te gebruiken en te hanteren en wier scholing en ervaring zijn goedgekeurd door de bevoegde overheidsinstantie die belast is met de uitgifte van vergunningen voor het gebruik van radionucliden.

Aanwijzingen van radioactieve labeling van de injectieflacon met 50 microgram tilmanocept-poeder met technetium-99m

Algemene overwegingen

De bestanddelen van de injectieflacon van de kit zijn steriel, niet-pyrogeen en uitsluitend bestemd voor gebruik bij de bereiding van Lymphoseek. Dien de niet-bereide inhoud van de injectieflacon niet rechtstreeks toe aan een patiënt.

Pas tijdens de bereiding en toediening de gebruikelijke aseptische voorzorgsmaatregelen toe.

Pas tijdens de bereiding en toediening passende voorzorgsmaatregelen ten aanzien van de radiologische veiligheid toe. Gebruik stralingsafscherming voor radioactief gelabelde Lymphoseek om blootstelling aan straling te voorkomen.

Gebruik eluaat van een technetium-99m-generator die eerder al is uitgewassen binnen acht uur na uitwassing. Voor de hoogste mate van radiochemische zuiverheid dient reconstitutie te worden uitgevoerd met vers uitgewassen technetium-99m-generatoreluaat.

De labelingsreacties van technetium-99m zijn afhankelijk van het behoud van het tin-ion in de gereduceerde toestand. Een injectie met natriumpertechnetaat-[^{99m}Tc] die oxidantia bevat mag niet worden gebruikt om deze kit te reconstitueren. Injectieflacons worden verzegeld onder stikstof; lucht of zuurstof is schadelijk voor de inhoud van de injectieflacon en de injectieflacon mag derhalve niet worden geventileerd.

Lymphoseek, radioactief gelabelde oplossing voor injectie moet na reconstitutie binnen zes uur worden gebruikt. De dosis mag op het tijdstip van toedienen niet minder dan het beoogde niveau van Tc 99m-radioactiviteit voor een operatie op dezelfde dag (18,5 MBq) of een operatie de volgende dag (74 MBq) bevatten.

Bepaling injectievolumes

Lymphoseek kan aan een patiënt worden toegediend in de vorm van één of meerdere injecties. De geplande injectietechniek en het aantal injecties dat aan een bepaalde patiënt zal worden toegediend moet voorafgaand aan de bereiding worden bepaald. Voor elke injectie moet een aparte spuit worden bereid. Op basis van het geplande aantal injectiespuiten en het geplande totale injectievolume per patiënt moet (aan de hand van onderstaande tabel 3) het gereconstitueerde flaconvolume van radioactief gelabelde Lymphoseek worden bepaald.

Iedere gereconstitueerde en radioactief gelabelde injectieflacon Lymphoseek bevat 50 microgram product met een extra overmaat wanneer deze volgens de instructies wordt bereid en wordt toegediend zoals aangegeven in tabel 3. De overmaat is 12,5 microgram om het testen van radiochemische zuiverheid mogelijk te maken en zeker te stellen dat 50 microgram tilmanocept kan worden toegediend. De volledige inhoud van de injectieflacon mag niet aan één patiënt worden toegediend. Het radioactief gelabelde product dient binnen 6 uur na de bereiding te worden gebruikt. Ongebruikt product moet worden verwijderd.

Tabel 3: Lymphoseek-injecties naar injectievolume

Gewenste aantal injecties	Totale te injecteren volume	Totale reconstitutievolume Lymphoseek-injectieflacon
1 injectie van 0,1 ml	0,1 ml	0,125 ml
5 injecties van 0,1 ml, of 2 injecties van 0,25 ml, of 1 injectie van 0,5 ml	0,5 ml	0,625 ml
5 injecties van 0,2 ml, of 4 injecties van 0,25 ml, of 2 injectie van 0,5 ml	1,0 ml	1,25 ml

Wijze van bereiding

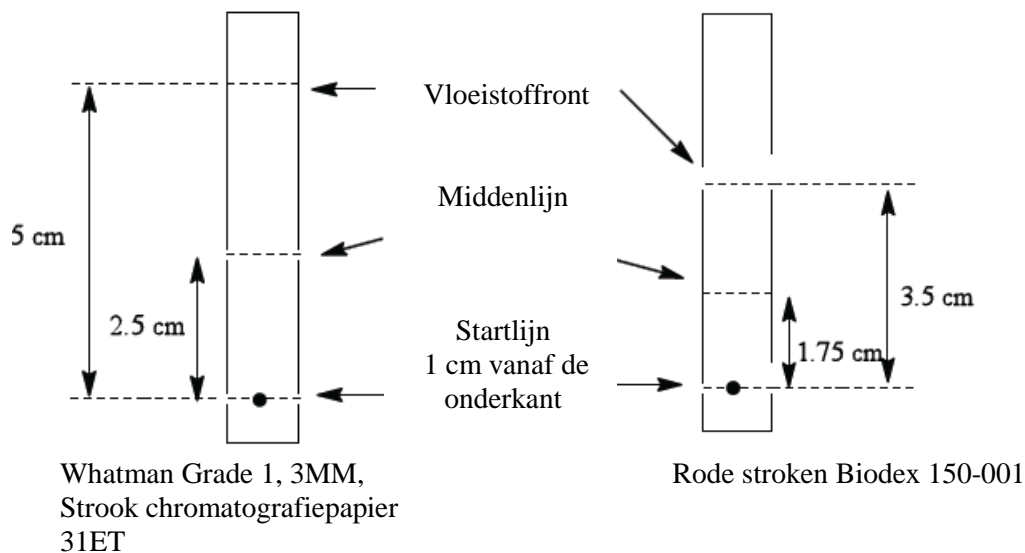
Radioactief gelabelde Lymphoseek-oplossing voor injectie uit de kit wordt bereid volgens de onderstaande aseptische procedure:

- a. Controleer voorafgaand aan de radioactieve labeling of de injectieflacon met tilmanocept-poeder niet beschadigd is. Gebruik de injectieflacon niet indien deze beschadigd lijkt.
- b. Gebruik voor de radioactieve labeling natriumpertechneaat-[^{99m}Tc]-oplossing uit een technetium-99m-generator binnen acht uur na uitwassing.
- c. Ventileer de injectieflacon met tilmanocept-poeder niet vóór of tijdens de radioactieve labeling.
- d. Zuig met een steriele injectiespuit onder aseptische omstandigheden ongeveer 23,1 MBq of 92,5 MBq natriumpertechneaat-[^{99m}Tc]-oplossing in een volume van ongeveer 0,125 ml (voor 0,125 ml gereconstitueerd flaconvolume) of ongeveer 0,5 ml volume (voor 0,625 ml of 1,25 ml gereconstitueerd flaconvolume). Bepaal de radioactiviteit van het technetium-99m in de injectiespuit in een dosiscalibrator.
- e. Noteer voorafgaand aan de radioactieve labeling de hoeveelheid radioactiviteit, het gereconstitueerde flaconvolume, datum en tijdstip, uiterste houdbaarheidstijd en lotnummer in de daarvoor bedoelde ruimte op het etiket voor de injectieflacon met het radioactieve product en breng het etiket aan op de injectieflacon met tilmanocept-poeder. Plaats de injectieflacon in een stralingsafscherming en zuiver het septum met een alcoholdoekje.
- f. Voeg onder aseptische omstandigheden natriumpertechneaat-[^{99m}Tc]-oplossing (uit stap d hierboven) toe aan de injectieflacon met tilmanocept-poeder. Onttrek zonder de naald te verwijderen een zelfde hoeveelheid gas aan de lege ruimte boven in de injectieflacon. Niet ventileren.
- g. Verwijder de naald, draai de injectieflacon voorzichtig om de inhoud te mengen en laat de injectieflacon bij kamertemperatuur ten minste 15 minuten staan.
- h. Voeg onder aseptische omstandigheden steriele 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie toe, indien nodig, aan het radioactief gelabelde product in de injectieflacon met tilmanocept-poeder om het volume op het gereconstitueerde flaconvolume van 0,125 ml, 0,625 ml of 1,25 ml te brengen voordat de injectiespuit(en) wordt/worden gevuld met de dosis voor de patiënt. Onttrek een zelfde hoeveelheid gas aan de lege ruimte boven in de injectieflacon om de druk te normaliseren.
- i. Bepaal de totale radioactiviteit van de radioactief gelabelde injectieflacon met behulp van een dosiscalibrator. Noteer de concentratie radioactiviteit, het totale volume, het tijdstip en de datum van de bepaling, de uiterste gebruikstijd en het lotnummer van technetium-99m op het etiket van de bescherming die met de kit is meegeleverd. Breng het etiket aan op de bescherming.
- j. Bepaal de radiochemische zuiverheid van het radioactief gelabelde product zoals hieronder wordt beschreven.
- k. Zuig het benodigde volume radioactief gelabelde product in het benodigde aantal injectiespuiten. Kalibreer de injectiespuit(en) in een dosiscalibrator. Noteer de hoeveelheid radioactiviteit, het tijdstip en de datum van de bepaling, het volume en de uiterste gebruikstijd (het maximum van 6 uur na het tijdstip van bereiden mag niet worden overschreden) op een spuitetiket en breng het etiket aan op de spuit(en).
- l. Bewaar het radioactief gelabelde product in een stralingsafscherming. Bewaren beneden 25°C. Binnen de houdbaarheidsduur op het etiket gebruiken.

Bepaling van radiochemische zuiverheid van radioactief gelabelde Lymphoseek

Bepaal de radiochemische zuiverheid van het radioactief gelabelde Lymphoseek met behulp van ITLC (*Instant Thin Layer Chromatography*) met Whatman Grade 1, 3MM, 31ET Chr of Rode stroken Biodex 150-001 (cellulose-chromatografiepapier) volgens de onderstaande methode:

- a. Markeer met een potlood het beginpunt, de middenlijn en het vloeistoffront op de strook chromatografiepapier, zoals hieronder weergegeven:



- Breng een druppeltje (3-10 microliter) van het radioactief gelabelde product aan in het midden van de startlijn van de strook chromatografiepapier.
- Plaats de strook in een chromatografiekamer die 1 ml van het ontwikkeloplosmiddel aceton bevat. Laat het oplosmiddel migreren naar het vloeistoffront (5 cm vanaf de onderkant van de Whatman-stroken en 3,5 cm voor de Biodex-stroken). Verwijder de strook uit de kamer, laat de strook drogen en knip deze doormidden. Meet de radioactiviteit van beide helften van de strook met een geschikt meetapparaat (dosiscalibrator of multichannel-analyzer - MCA).
- Bereken het percentage radiochemische zuiverheid (% RCP) als volgt:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Metingen (activiteit) in onderste helft}}{\text{Metingen (activiteit) in onderste helft} + \text{Metingen (activiteit) in bovenste helft}} \times 100$$

- Gebruik de radioactief gelabelde Lymphoseek niet als de radiochemische zuiverheid minder dan 90% is.

Beeldvorming/opsporen schildwachtklieren

Toepassing bij volwassenen met borstkanker, melanoom of plaveiselcelcarcinoom van de mondholte:

- In klinische onderzoeken kregen patiënten maximaal 30 uur vóór een operatie Lymphoseek toegediend. Intra-operatief werd een draagbare gammateller (een draagbare gammadetector) gebruikt voor de detectie van technetium-99m om schildwachtklieren te lokaliseren. In klinische onderzoeken met Lymphoseek hanteerden onderzoekers een drempelregel voor de positieve lokalisatie van technetium-99m die werd geschat aan de hand van de metingen van de achtergrondstraling plus drie standaarddeviaties van het gemiddelde niveau van de achtergrondmetingen (d.w.z. de drie-sigma-regel, overeenkomend met >99,7% waarschijnlijk verschil t.o.v. achtergrond) [zie tabel 4]. Achtergrondmetingen werden doorgaans bepaald op basis van weefsel dat zich ten minste 20 cm distaal van de injectieplaats bevond.

Tabel 4: Voorbeeld van een drempel volgens de drie-sigma-regel

Achtergrondmeting ^a	Drempelwaarde drie-sigma-regel
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Gemiddelde van drie 2-secondemetingen of één 10-secondemeting

- Alle stoffen voor het opsporen van lymfeknopen maken voor de distributie gebruik van elementen van het lymfestelsel. De beeldvorming en detectie van schildwachtcellen met Lymphoseek is afhankelijk van de specifieke moleculaire *targeting* en binding aan reticulo-endotheliale cellen in lymfeknopen. Vervorming van de onderliggende architectuur en functie van het lymfestelsel door een eerdere uitgebreide operatieve ingreep, straling of gemetastaseerde aandoening kan leiden tot een verminderde lokalisatie van Lymphoseek in lymfeknopen. Klinisch onderzoek wijst uit dat het lokalisatiepercentage (percentage patiënten met ten minste één gelokaliseerde lymfeknoep) en de mate van lokalisatie (gemiddeld aantal gelokaliseerde lymfeknopen per patiënt) van Lymphoseek niet afhankelijk is van de radiofarmaceutische injectietechniek. Het gebruik van Lymphoseek is bedoeld als aanvulling op palpatie, visuele inspectie en andere procedures die van belang zijn bij het lokaliseren van lymfeknopen. Vanaf 15 minuten na injectie en maximaal 30 uur (voor operatie de volgende dag) na toediening van Lymphoseek kan worden begonnen met het intra-operatief opsporen van lymfeknopen door middel van gammadetectie.
- Nadat Lymphoseek is geïnjecteerd kan uitwendige beeldvorming door middel van gammadetectie worden uitgevoerd. Het aanbevolen tijdsinterval voor preoperatieve beeldvorming is 15 minuten na injectie maar het is mogelijk al na 10 minuten te beginnen. Effectieve preoperatieve beeldvormingsprocedures zijn planaire scintigrafie met een gammacamera, SPECT en SPECT/CT. Hoewel deze procedures bedoeld zijn als aanvulling op intra-operatieve gammadetectie, mogen op een dergelijke wijze verkregen beelden niet worden beschouwd als een substituut voor kundige en grondige intra-operatieve detectie met behulp van een draagbare gammadetectieprobe.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING
BRENGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSURs)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lymphoseek 50 microgram kit voor radiofarmaceutisch preparaat
tilmanocept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 50 microgram tilmanocept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Trehalosedihydraat

Glycine (E640)

Natriumascorbaat (E301)

Tin(II)chloridedihydraat (E512)

Natriumhydroxide (E524)

Zoutzuur, verdund (E507)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat
1 injectieflacon
5 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Instructies voor de reconstitutie en de radioactieve labeling van het middel zijn in deze verpakking opgenomen.

Voor injectie na radioactieve labeling.

Intradermaal, subcutaan, intratumoraal of peritumoraal gebruik na radioactief labelen met natriumpertechnetaat-[^{99m}Tc].

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

De radioactief gelabelde oplossing kan gedurende 6 uur worden gebruikt indien deze wordt bewaard onder 25°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/955/002 1 injectieflacon
EU/1/14/955/001 5 injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Lymphoseek 50 microgram kit voor radiofarmaceutisch preparaat
tilmanocept

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor injectie na radioactief labelen met natriumpertechnetaat-[^{99m}Tc].

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Bevat een overmaat.

Navidea

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Na radioactieve labeling aan te brengen etiket van de beschermende verpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Lymphoseek 50 microgram oplossing voor injectie
Tilmanocept-[^{99m}Tc]

Intradermaal, subcutaan, intratumoraal of peritumoraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor injectie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Binnen 6 uur na radioactieve labeling gebruiken.

EXP: _____tijd/datum

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Totale radioactiviteit: _____MBq

Totale volume: _____ml

Kalibratietijd: _____tijd/datum

6. OVERIGE

Bewaren beneden 25 °C.

Bevat een overmaat.



B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lymphoseek 50 microgram kit voor radiofarmaceutisch preparaat tilmanocept

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de nucleair geneeskundige die toeziet op de procedure.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw nucleair geneeskundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lymphoseek en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lymphoseek en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik bij volwassenen. Dit betekent dat het bij borstkanker, melanoom of mondholttekanker wordt gebruikt om meer informatie te krijgen over uw ziekte. Het wordt niet gebruikt als behandeling van uw ziekte.

Voordat het poeder in de injectieflacon met tilmanocept wordt gebruikt, wordt het vermengd met een radioactief geneesmiddel genaamd natriumpertechnetaat (dat ^{99m}Tc bevat) om een stof genaamd tilmanocept- ^{99m}Tc te maken.

Doordat tilmanocept- ^{99m}Tc een kleine hoeveelheid radioactiviteit bevat, kan het tijdens tests delen van het lichaam zichtbaar maken voor artsen zodat zij kunnen zien of de kanker is uitgezaaid naar de lymfeknopen die zich dicht bij de tumor bevinden. De eerste lymfeknopen waar de kankercellen zich naartoe verspreiden worden schildwachtklieren (*sentinel nodes*) genoemd. Dit zijn de lymfeknopen die zich het dichtst bij de tumor bevinden. Wanneer Lymphoseek de schildwachtklieren gevonden heeft, kunnen ze worden verwijderd en kan worden onderzocht of er kankercellen aanwezig zijn. Lymphoseek vindt de lymfeknopen en kan worden gedetecteerd met behulp van een speciale camera of detector.

Het gebruik van Lymphoseek betekent dat u aan kleine hoeveelheden radioactiviteit wordt blootgesteld. Uw arts en de nucleair geneeskundige zijn van mening dat het klinische voordeel dat u bij de procedure met het radiofarmacon heeft, groter is dan het risico van de straling.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel of in het radioactief gelabelde geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de nucleair geneeskundige voordat u dit middel toegediend krijgt:

- als u verschijnselen van een allergische reactie heeft gehad (genoemd in rubriek 4) na een eerdere

- toediening van dit middel
- als u problemen met uw nieren of lever heeft (nier- of leveraandoening)

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat het middel niet is onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lymphoseek nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw nucleair geneeskundige. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waarvoor u geen recept nodig heeft en voor kruidengeneesmiddelen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw nucleair geneeskundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Neem contact op met de nucleair geneeskundige voordat u Lymphoseek gaat gebruiken als u mogelijk zwanger bent, als u een menstruatie heeft overgeslagen of als u borstvoeding geeft.

Neem in geval van twijfel contact op met de nucleair geneeskundige die toeziet op de procedure.

Als u zwanger bent, zal de nucleair geneeskundige dit middel tijdens de zwangerschap alleen toedienen als verwacht wordt dat het voordeel groter is dan de risico's.

Wanneer u borstvoeding geeft, moet u afgekolfde voedingen tot 24 uur na toediening van Lymphoseek wegdoen.

Vraag uw nucleair geneeskundige wanneer u de borstvoeding kunt hervatten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat Lymphoseek invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Uw arts en nucleair geneeskundige vertellen u wanneer het veilig is auto te rijden na uw operatie.

Lymphoseek bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit middel is uitsluitend bedoeld voor gebruik in ziekenhuizen.

Er zijn strenge wetten voor het gebruiken, hanteren en verwijderen van radiofarmaceutica. Lymphoseek zal alleen worden gebruikt in speciale gecontroleerde ruimten. Dit product wordt alleen gehanteerd en aan u gegeven door mensen die zijn opgeleid om het middel veilig te gebruiken. Deze mensen letten speciaal op het veilige gebruik van dit middel en houden u op de hoogte van wat zij doen.

De nucleair geneeskundige die toeziet op de procedure, beslist hoeveel Lymphoseek in uw geval moet worden gebruikt. Dit zal de kleinst mogelijke hoeveelheid zijn die nodig is om de gewenste informatie te verkrijgen.

De aanbevolen toe te dienen hoeveelheid voor een volwassene varieert meestal tussen 18,5 en 74 MBq (megabecquerel, de eenheid waarin radioactiviteit wordt uitgedrukt).

De dosis kan worden verdeeld in kleinere hoeveelheden. Dit betekent dat de arts meer dan één injectie kan bereiden voor het gebied rond de tumor.

Wat moet u doen vóór toediening van dit middel?

Volg de instructies van uw arts of nucleair geneeskundige op.

Toediening van Lymphoseek en het uitvoeren van de procedure

Lymphoseek wordt onder de huid, onder de tepel of in of rond de tumor geïnjecteerd. De plaats is afhankelijk van het type tumor.

Lymphoseek wordt de dag vóór de operatie of op de dag van de operatie toegediend.

Duur van de procedure

Uw nucleair geneeskundige zal u informeren over de gebruikelijke duur van de procedure.

De nucleair geneeskundige gebruikt een speciale camera om Lymphoseek op te sporen. De chirurg gebruikt de gemaakte beelden om te kijken waar de schildwachtklieren zich bevinden. De chirurg gebruikt ook een apparaat om het ^{99m}Tc -deel van het geneesmiddel te vinden. Het ^{99m}Tc laat de chirurg zien waar de schildwachtklieren zich bevinden.

Wanneer de schildwachtklier gevonden is, verwijdert de chirurg deze. Als er meerdere schildwachtklieren gevonden worden, worden deze alle verwijderd. De schildwachtklieren worden vervolgens onderzocht om te kijken of ze kankercellen bevatten.

Wat moet u doen na toediening van Lymphoseek?

De nucleair geneeskundige zal u laten weten of u speciale voorzorgen moet treffen nadat u dit geneesmiddel gekregen heeft. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Een overdosis is onwaarschijnlijk omdat u een speciaal afgemeten hoeveelheid Lymphoseek krijgt toegediend die nauwkeurig wordt gecontroleerd door de arts die toeziet op de procedure. In geval van een overdosis krijgt u echter de daarvoor aangewezen behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw nucleair geneeskundige die toeziet op de procedure.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen bij dit geneesmiddel voorkomen:

Soms (kan bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen):

- irritatie of pijn op de injectieplaats (waaronder de borst en de huid)
- wondpijn, opengaan van de wond of vochtophoping op de operatieplaats
- misselijkheid of duizeligheid
- wazig zien
- spraakproblemen
- hoofdpijn
- verhoogde hartslag
- vaak of dringend moeten plassen
- warmtegevoel, een prikkelend of tintelend gevoel of pijn in een ledemaat, schouder, nek of kaak
- blozen
- hoog gehalte aan calcium in het bloed

Dit radiofarmaceutisch middel zal kleine hoeveelheden ioniserende straling afgeven, die in verband worden gebracht met het laagste risico op kanker en erfelijke afwijkingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

U hoeft dit geneesmiddel niet te bewaren. Dit geneesmiddel wordt onder verantwoordelijkheid van de specialist bewaard in een geschikte omgeving. Radiofarmaceutica worden bewaard in overeenstemming met nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor de specialist.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

De radioactief gelabelde oplossing is stabiel gedurende 6 uur bij maximaal 25°C.

Het radioactief gelabelde product is een heldere, kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes. Het product mag niet worden gebruikt als deeltjes zichtbaar zijn of als het is verkleurd.

Radioactieve geneesmiddelen moeten worden weggegooid volgens de nationale voorschriften voor radioactieve stoffen. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tilmanocept. Elke injectieflacon bevat 50 microgram tilmanocept.
- De andere stoffen in dit middel zijn trehalosedihydraat, glycine (E640), natriumascorbaat (E301), tin(II)chloridedihydraat, natriumhydroxide (E524) en zoutzuur, verdund (E507).

Hoe ziet Lymphoseek eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Voordat het poeder in de injectieflacon wordt gebruikt, wordt het vermengd met een ander geneesmiddel genaamd natriumpertechnetaat om een stof genaamd technetium (^{99m}Tc) tilmanocept te maken.

Verpakkingsgrootte

De glazen injectieflacons worden geleverd in een doos met 1 of 5 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De volledige SPC van Lymphoseek is aan de verpakking toegevoegd als afscheurbaar deel aan het einde van de geprinte bijsluiter, met als doel om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aanvullende wetenschappelijke en praktische informatie te geven met betrekking tot de toediening en het gebruik van dit radioactieve geneesmiddel.

Raadpleeg de SPC [de SPC dient in de verpakking te zijn bijgesloten].