

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lymphoseek 50 mikrogram beredningssats för radiofarmaka

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 50 mikrogram tilmanocept.

Radionukliden ingår inte i satsen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Beredningssats för radiofarmaka.

Injektionsflaskan innehåller ett sterilt, pyrogenfritt, vitt till benvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Radiomärkt Lymphoseek är avsett för avbildning och intraoperativ detektion av portvaktskörtlar ("sentinel nodes") som dränerar primärtumör hos vuxna patienter med bröstcancer, melanom eller skivepitelcancer lokalt i munhålan.

Extern avbildning och intraoperativ detektion kan utföras med gammakamera.

4.2. Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel får endast användas på sjukhus.

Läkemedlet får endast administreras av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal med teknisk expertis vad gäller att utföra och tolka kartläggningen av portvaktskörtlar.

Dosering

Rekommenderad dos är 50 mikrogram tilmanocept som radiomärkts med teknetium Tc 99m vid 18,5 MBq för operation samma dag eller 74 MBq för operation nästa dag. Dosen på 50 mikrogram ska inte justeras för skillnader i kroppsvikt. Den totala injektionsmängden får inte överskrida 50 mikrogram tilmanocept, med en total maximal radioaktivitet på 74 MBq per dos.

Rekommenderad minimitid för avbildning är 15 minuter efter injektion. Intraoperativ lymfatisk kartläggning kan inledas redan 15 minuter efter injektion.

Patienter som inplanerats för operation på dagen för injektionen kommer att få 18,5 MBq teknetium med en produkt som är radiomärkt med Tc 99m. Administrering ska ske inom 15 timmar efter den inplanerade tiden för operation och intraoperativ detektion.

Patienter som inplanerats för operation på dagen efter injektionen kommer att få 74 MBq teknetium med en produkt som är radiomärkt med Tc 99m. Administrering ska ske inom 30 timmar efter den inplanerade tiden för operation och intraoperativ detektion.

Särskilda populationer

Patienter med lever- eller njurinsufficiens

Man måste noga överväga vilken radioaktivitet som ska administreras till dessa patienter på grund av risken för ökad strålningsexponering. Strålningsdosen till patienten skulle inte överskrida 2,28 mSv även om inget av en 74 MBq-dos eliminerades.

Omfattande dosintervalls- och dosjusteringsstudier av läkemedlet på normala populationer och särskilda populationer har inte genomförts. Farmakokinetiken av teknetium Tc 99m tilmanocept hos patienter med njur- eller leverinsufficiens har inte bestämts (se avsnitt 5.2).

Äldre population

Äldre patienter som är 65 år eller äldre (32 procent) utvärderades i kliniska studier; inga säkerhetsproblem identifierades. Ingen dosjustering rekommenderas på grund av ålder.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Lymphoseek för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Detta läkemedel måste radiomärkas innan det administreras till patienten. Den radiomärkta produkten är en klar, färglös lösning utan synliga partiklar.

Efter radiomärkning kan administreringen antingen ske genom intradermal, subkutan, intratumoral eller peritumoral injektion.

För melanom sker administreringen intradermalt med en enda eller flera delade injektioner.

För bröstcancer sker administreringen intradermalt, subareolärt (en enda eller flera delade injektioner) eller peritumoralt (flera delade injektioner).

För skivepitelcancer i munhålan sker administreringen peritumoralt (flera delade injektioner).

Varje injektionsflaska med 50 mikrogram innehåller en överfyllnad för att säkerställa att 50 mikrogram tilmanocept kan levereras. Det krävs dock att injektionsflaskan bereds enligt anvisningarna och att en 50 mikrogram alikvot används för en enda patientdos.

Enskilda injektionsvolymerna ska inte överskrida 0,5 ml eller vara mindre än 0,1 ml. Den totala injektionsvolymen ska inte vara större än 1,0 ml och inte mindre än 0,1 ml. Om produkten späds i volymer över 1,0 ml kan detta påverka dispositionen av Lymphoseek *in vivo*.

Anvisningar för beredning och kontroll av radiofarmakonets radiokemiska renhet finns i avsnitt 12.

För förberedelse av patient, se avsnitt 4.4.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon av den radiomärkta produktens komponenter.

4.4. Varningar och försiktighet

Potential för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Att det finns en möjlighet till överkänslighet såsom allvarliga livshotande fatala anafylaktiska / anafylaktoida reaktioner måste alltid beaktas.

Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner uppstår måste administreringen av läkemedlet omedelbart avbrytas och intravenös behandling inledas, om så är nödvändigt. För att möjliggöra omedelbara åtgärder i akuta situationer måste nödvändiga läkemedel och anordningar såsom endotrakealtub och ventilator finnas direkt tillgängliga.

Individuell nytta/riskbedömning

För varje patient måste strålningsexponeringen kunna motiveras av den troliga nyttan. Den tillförda radioaktiviteten ska i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att erhålla den efterfrågade diagnostiska informationen.

Njur- och leverinsufficiens

Nytta-riskförhållandet måste noga övervägas för dessa patienter på grund av risken för ökad strålningsexponering. Den uppskattade strålningsdosen till patienten skulle inte överskrida 2,28 mSv även om inget av en 74 MBq dos eliminerades (se avsnitt 4.2).

Förberedelse av patient

Patienten ska vara väl hydrerad före undersökningen och ofta tömma urinblåsan under de första timmarna efter undersökningen för att minska patientens strålningsexponering.

Särskilda varningar

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, det vill säga, det är näst intill ”natriumfritt”.

För försiktighetsåtgärder med hänsyn till miljöpåverkan, se avsnitt 6.6.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Att tillsätta mycket stora volymer spårämnen eller andra injicerade ämnen tidsmässigt eller anatomiskt nära Lymphoseek kan påverka dispositionen av Lymphoseek *in vivo*. Ytterligare spårämnen ska inte injiceras inom 30 minuter efter administrering av Lymphoseek.

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

När radiofarmaka ska administreras till en kvinna i fertil ålder är det viktigt att avgöra om hon är gravid eller inte. Varje kvinna som har en utebliven menstruationsblödning bör betraktas som gravid tills motsatsen bevisats. Om det finns tvivel beträffande kvinnans eventuella graviditet (utebliven menstruationsblödning, oregelbunden blödning, osv.) så bör alternativa tekniker utan joniserande strålning (i förekommande fall) erbjudas patienten.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Lymphoseek hos gravida kvinnor. Inga reproduktionstoxikologiska djurförsök utfördes, och det är inte känt om Lymphoseek orsakar skada på fostret när det administreras till en gravid kvinna.

Radionuklidförfaranden med gravida kvinnor innefattar även en strålningsdos till fostret. Endast oundärliga undersökningar ska därför utföras under graviditeten, när den troliga nyttan vida överskrider risken för modern och fostret.

Amning

Det är inte känt om teknetium Tc 99m tilmanocept utsöndras i bröstmjolk.

Före administreringen av radiofarmaka till ammande mödrar bör man överväga möjligheten att skjuta upp tillförseln av radionuklid tills amningen har upphört, liksom valet av det lämpligaste radiofarmakonet, där hänsyn tas till radioaktivitetens utsöndring i bröstmjölken. Om administreringen ses som nödvändig bör amningen avbrytas under 24 timmar efter injektionen och den urmjölkade bröstmjölken kastas.

Fertilitet

Fertilitetsstudier på djur har inte utförts med Lymphoseek.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lymphoseek har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

I kliniska prövningar med 553 patienter var följande biverkningar vanligast:

- Irritation på injektionsstället (0,7 procent; 4 av 553 patienter)
- Irritation på injektionsstället (0,2 procent; 1 av 553 patienter)

Andra biverkningar var mindre vanliga, av lindrig svårighetsgrad och kortvariga.

Tabell över biverkningar

Förekomsten av nedanstående angivna biverkningar har i kliniska studier bedömts hos 553 patienter i åldern 18 år och äldre som fick Lymphoseek. Dessa biverkningar hade ett tillfälligt samband med administreringen av Lymphoseek och kunde bero på andra läkemedel som hade administrerats till patienterna eller kirurgiska ingrepp.

Biverkningar som har observerats under kliniska studier listas nedan efter frekvenskategori.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

I varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna efter minskande svårighetsgrad.

Organsystem	Biverkning
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga: Hyperkalcemi
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga: Afasi, yrsel, huvudvärk, parestesi
Ögon	Mindre vanliga: Dimsyn
Hjärtat	Mindre vanliga: Sinustakykardi
Blodkärl	Mindre vanliga: Flushing (värmekänsla i huden)
Magtarmkanalen	Mindre vanliga: Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga: Hudirritation

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga: Smärta i extremitet, muskuloskeletal smärta, nacksmärta, smärta i känen
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga: Urinrängningar, pollakisuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga: Smärta i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga: Irritation på injektionsstället, smärta på injektionsstället, värmekänsla
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga: Smärta på incisionsstället, seroma, försämrad sårhäkning

Exponering för joniserande strålning förknippas med framkallandet av cancer och en potential för utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dosen till en vuxen person (70 kg) är 1,32 mSv förväntas sannolikheten för biverkningar vara låg när den maximala rekommenderade aktiviteten på 74 MBq tillförs.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9. Överdoser

Den totala injektionsmängden får inte överskrida 50 mikrogram tilmanocept, med en total maximal radioaktivitet på 74 MBq per dos. Att kronisk eller akut överdosering inträffar är osannolikt med tanke på den totala injektionsmängden.

Inga kliniska konsekvenser sågs vid dosnivåer som var 3,7 gånger den rekommenderade dosen av Lymphoseek hos människa, eller 390 gånger tilmanocepts förväntade mänskliga exponering hos djur.

Vid administrering av en strålningsöverdos med tilmanocept ska patientens absorberade dos om möjligt minskas genom att öka radionuklidens eliminering från kroppen genom täta urineringar eller genom forcerad diures och täta tömningar av blåsan.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diagnostiska radiofarmaka, tumördetektion, ATC Code: V09IA09.

Verkningsmekanism

Lymphoseek är ett receptorinriktat radiofarmakon som är utformat för snabb passage av lymfkärl; det har biologisk målstyrning, och ansamlas och kvarhålls i primära, centralt prediktiva, dränerande lymfkörtlar (portvaktskörtlar). Substansen tilmanocept binder specifikt till mannosbindande receptorproteiner (CD206) som finns på ytan av makrofager och dendritceller. Makrofager finns i höga koncentrationer i lymfkörtlar.

Tilmanocept är en makromolekyl som består av multipla enheter av dietyltriäminpentaättiksyra (DTPA) och mannos, var och en syntetiskt fästade vid en ryggrad av 10 kDa dextran. Mannosen fungerar som ett substrat för receptorn, och DTPA som ett kelatmedel för märkning med teknetium Tc 99m. Tilmanocepts genomsnittliga diameter är 7 nm och denna lilla molekylstorlek möjliggör en ökad passage in i lymfkanaler med en snabb och konsekvent clearance av injektionsstället.

Efter beredning och märkning ska Lymphoseek injiceras nära intill tumören och användas vid preoperativ avbildning genom gammadetektion tillsammans med en stationär gammakamera (skintigrafi), singelfotonemissionstomografi (SPECT), eller SPECT/datortomografi SPECT/CT, och/eller intraoperativt tillsammans med en gammadetektionsond för att lokalisera portvaktskörtlar i lymfvägarna som dränerar tumören.

I *in vitro*-studier uppvisade teknetium Tc 99m tilmanocept specifik och stark bindning till mänskliga CD206 receptorer med en primär affinitet för bindningsstället på $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. I kliniska fas 1-studier ansamlas omkring 0,5 till 1,8 procent av dosen i dränerande lymfkörtlar genom specifik bindning efter 30 minuter. Bindning av teknetium Tc 99m tilmanocept sker oberoende av tumörens typ eller svårighetsgrad.

Klinisk effekt

I kliniska fas 3-studier kunde teknetium Tc 99m tilmanocept detekteras i portvaktskörtlar inom 10 minuter. I extern analys av gammaavbildning har det visats att bundet teknetium Tc 99m tilmanocept kvarhålls i samma dränerande lymfkörtlar i upp till 30 timmar. Preoperativ lymfoskintigrafi utfördes på 100 procent av melanompatienterna, 100 procent av patienterna med skivepitelcancer i huvud och nacke, och 82 procent av patienterna med bröstcancer. Den totala överensstämmelsen mellan lokalisering av lymfkörtlar (bestämd genom radioaktivitetsdetektion) på preoperativ lymfoskintigrafi och intraoperativ lymfkörtelundersökning var 97,8 procent för samtliga patienter.

I kliniska fas 3-studier på patienter med bröstcancer som kartlades med både teknetium Tc 99m tilmanocept och vitalblått färgämne, lokaliserade teknetium Tc 99m tilmanocept hos 99,91 procent av patienterna med ett genomsnitt av 2,08 lokaliserade portvaktskörtlar per patient genom metaanalyser med fasta effekter. Dessa tal var betydligt större ($p < 0,0001$) mot en slumpeffektsmetaanalys av lokaliseringstal från publicerad litteratur för kolloidala lymfatiska kartläggningssämnen i enlighet med europeisk klinisk praxis. I en metaanalys med fasta effekter av två fas 3-studier, lokaliserade teknetium Tc 99m tilmanocept hos 99,99 procent av de exciderade lymfkörtlarna som blåfärgats med ett vitalblått färgämne (konkordans). Alternativt lokaliserade vitalblått färgämne i 66,96 procent av de exciderade lymfkörtlarna som detekterats av teknetium Tc 99m tilmanocept (omvänd konkordans).

I kliniska fas 3-studier på melanompatienter som kartlades med både teknetium Tc 99m tilmanocept och vitalblått färgämne, lokaliserade teknetium Tc 99m tilmanocept hos 99,89 procent av patienterna med ett genomsnitt av 2,30 lokaliserade portvaktskörtlar per patient genom metaanalyser med fasta effekter. Dessa tal var betydligt större ($p < 0,0001$) mot en slumpeffektsmetaanalys av lokaliseringstal från publicerad litteratur för kolloidala lymfatiska kartläggningssämnen i enlighet med europeisk klinisk praxis. I en metaanalys med fasta effekter av två fas 3-studier lokaliserade teknetium Tc 99m tilmanocept hos 99,99 procent av de exciderade lymfkörtlarna som blåfärgats med ett vitalblått färgämne (konkordans). Alternativt lokaliserade vitalblått färgämne i 63,50 procent av de exciderade lymfkörtlarna som detekterats av teknetium Tc 99m tilmanocept (omvänd konkordans).

I en klinisk fas 3-studie på patienter med intraoral eller kutan skivepitelcancer, lokaliserade teknetium Tc 99m tilmanocept portvaktskörtlar hos 97,59 procent av patienterna som genomgick utvärdering av lymfkörtlarna. I förhållande till den patologiska statusen för lymfkörtelinsamling från en fullständig lymfkörteldissektion, lokaliserade teknetium Tc 99m tilmanocept korrekt i portvaktskörtlar som var prediktiva för att hysa metastaserande tumörer hos 38 av 39 patienter, med en falsk negativ frekvens av 2,56 procent. Den totala precisionen för teknetium Tc 99m tilmanocept var 98,80 procent när det gäller att identifiera sant positiva och sant negativa patienter i förhållande till patologi i de lokaliserade lymfkörtlarna.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultaten för Lymphoseek för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för visualisering av lymfdränage av solida maligna tumörer i diagnostiskt syfte (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Två kliniska fas 1-prövningar på patienter med bröstcancer och en fas 1-studie på melanompatienter har avslutats. Syftet med studierna var bland annat radiofarmakokinetisk utvärdering av Lymphoseek.

Distribution

I en fas 1-studie på patienter med bröstcancer uppvisade Lymphoseek vid alla tre doser som testades (4, 20 och 100 mikrogram) snabb clearance av injektionsstället (elimineringshastigheter inom intervallet 0,222/h till 0,278/h). Upptaget av teknetium Tc 99m tilmanocept in i de primära portvaktskörtlarna ökade

dosberoende ($p=0,009$): Injektion med 4, 20 och 100 mikrogram Lymphoseek orsakade primära vaktpostkörtelnivåer (L_{SN}) på $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol, respektive $10,58 \pm 8,43$ pmol teknetium Tc 99m tilmanocept. Procentandelen injicerad dos som nådde den primära vaktpostkörteln ($\%ID_{SN}$) var $0,05$ procent $\pm 0,10$ procent, $0,52$ procent $\pm 0,38$ procent, $0,21$ procent $\pm 0,17$ procent i Lymphoseek-dosgrupperna 4, 20 respektive 100 mikrogram. Plasma- $\%ID$ per gram för två dosnivåer nådde sin kulmen vid 4 timmar; genomsnittsvärdena för doserna 4 och 100 mikrogram var $0,0090$ procent/g $\pm 0,0048$ procent/g respektive $0,0039$ procent/g $\pm 0,0046$ procent/g. Dosen 20 mikrogram nådde sin kulmen vid 2,5 timmar med en genomsnittlig $\%ID/g$ på $0,0023$ procent/g $\pm 0,0005$ procent/g.

I den andra fas 1-studien på patienter med bröstcancer i vilken patienter injicerades med 20 mikrogram Lymphoseek var den genomsnittliga elimineringshastigheten för teknetium Tc 99m tilmanocept $0,299/h$, medan läkemedlets halveringstid på injektionsstället var 2,6 h. $\%ID_{SN}$ var $1,68$ procent $\pm 1,22$ procent i 3-timmarsgruppen injektion-till-operation och $1,81$ procent $\pm 2,19$ procent i 16-timmarsgruppen injektion-till-operation för Lymphoseek.

I fas 1-studien på melanompatienter uppvisade Lymphoseek vid alla tre doser som testades (20, 100 och 200 mikrogram) snabb clearance av injektionsstället med elimineringshastigheter inom intervallet $0,227/h$ till $0,396/h$, med följden att läkemedlets halveringstid på injektionsstället låg på 1,75 till 3,05 h). Upptaget av teknetium Tc 99m tilmanocept in i de primära portvaktskörtlarna ökade dosberoende: Injektion med 20, 100 och 200 mikrogram Lymphoseek orsakade primära L_{SN} -värden på $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol, respektive $58,2 \pm 41,2$ pmol teknetium Tc 99m tilmanocept. Den $\%ID_{SN}$ som togs upp i den primära lymfkörteln var $0,50$ procent för 20-mikrogramdosen, $0,35$ procent för 100-mikrogramdosen och $0,58$ procent för 200-mikrogramdosen av Lymphoseek. Plasma- $\%ID$ per gram för två dosnivåer nådde sin kulmen vid 15 minuter; genomsnittsvärdena för doserna 20 och 200 mikrogram var $0,0104$ procent/g $\pm 0,0135$ procent/g respektive $0,0065$ procent/g $\pm 0,0082$ procent/g. Dosen 100 mikrogram nådde sin kulmen vid 1 och 2 timmar med en genomsnittlig $\%ID/g$ på $0,0018$ procent/g $\pm 0,001$ procent/g vid varje tidpunkt.

Eliminering

Teknetium Tc 99m tilmanocept elimineras primärt genom njurarna. Metabolismen av teknetium Tc 99m tilmanocept har inte undersökts experimentellt. Tilmanocept kan metaboliseras i levern till sina komponentmolekyler, dvs. dextran (utsöndras via njurarna och/eller metaboliseras vidare till glukos), mannos (en endogen sockerart) och dietylntriaminpentaättiksyra (utsöndras via njurarna). Som för alla allmänna metaboliter, särskilt de där levern spelar en avgörande roll för elimineringen, är det även troligt att viss eliminering av teknetium Tc 99m tilmanocept sker via gallan.

$\%ID$ för lever, njurar och blåsan enligt beräkning från helkroppsskanningarna av bröstcancerpatienter vid 1, 2,5 och 12 timmar efter administrering låg alltid under 2,6 procent (med samtliga dosnivåer kombinerade). $\%ID$ för lever, njurar och blåsan enligt beräkning från helkroppsskanningarna av melanompatienter vid 1 och 12 timmar efter administrering varierade mellan 1,1 procent och 3,1 procent vid 1 timme, och samtliga sjönk till under 1 procent vid 12 timmar.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, akut- och allmäntoxicitet samt genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Trehalosdihydrat
Glycin (E640)
Natriumaskorbat (E301)
Tennkloriddihydrat (E512)
Natriumhydroxid (E524)
Saltsyra, utspädd (E507)

6.2. Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3. Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

18 månader.

Efter radiomärkning

6 timmar. Förvaras vid högst 25 °C. Förvara med lämpligt strålningskydd.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omgående. Om den inte används omgående är förvaringstider vid användning och förhållanden före användning användarens eget ansvar.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter radiomärkning finns i avsnitt 6.3.

Förvaring av radiofarmaka ska ske i enlighet med nationell lagstiftning om radioaktiva material.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

4 ml injektionsflaska av typ I-glas med propp av bromobutylgummi och en ”flip off”-förslutning. Varje injektionsflaska innehåller 50 mikrogram tilmanocept.

Förpackningsstorlek om 5 injektionsflaskor.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radiofarmaka får endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i den för ändamålet avsedda kliniska miljön. Mottagande, lagring, användning, överföring och destruktion är underställda gällande regler och/eller tillämpliga tillstånd från behörig myndighet.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som uppfyller både strålskyddskrav och kraven på farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Injektionsflaskans innehåll är endast avsett för beredning och radiomärkning av Lymphoseek och får inte administreras direkt till patienten utan att först ha genomgått det förberedande förfarandet. Varje injektionsflaska med 50 mikrogram innehåller en överfyllnad för att säkerställa att 50 mikrogram tilmanocept kan levereras. Det krävs dock att injektionsflaskan bereds enligt anvisningarna och att en

50 mikrogram alikvot används för en enda patientdos; eventuellt återstående material ska kasseras efter beredning och användning, se avsnitt 12.

Anvisningar för beredning och radiomärkning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12. Den radiomärkta produkten är en klar, färglös lösning utan synliga partiklar.

Injektionsflaskan får inte användas om den någon gång under beredningen av detta läkemedel skulle visa sig inte vara intakt.

Alla administreringsförfaranden ska genomföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av dem som administrerar läkemedlet. Adekvat strålningsskydd är obligatoriskt.

Innehållet i satsen före den tillfälliga beredningen är inte radioaktivt. Men efter tillsats av natriumperteknetat (^{99m}Tc) måste adekvat strålningsskydd upprätthållas för den slutliga beredningen.

Administrering av radiofarmaka innebär risker för andra personer genom extern strålning eller kontaminering från urinrester, kräkningar osv. Strålningsskyddande försiktighetsåtgärder måste därför vidtas i enlighet med nationell lagstiftning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/955/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 november 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 16 september 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Teknetium (^{99m}Tc) produceras genom en ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) generator och sönderfaller under avgivande av gammastrålning med en genomsnittlig energi på 140 keV och en halveringstid på 6,02 timmar till teknetium (^{99m}Tc), som med tanke på dess långa halveringstid på $2,13 \times 10^5$ år kan anses vara kvasistabil.

Uppskattningen av strålningsdosen för ett antal organ bygger på MIRD-referensman och MIRD S-värden, och har beräknats från biologiska data om organupptag och blodclearance.

Strålningsdoserna till organ och vävnader för en genomsnittlig patient (70 kg) per MBq radiomärkt Lymphoseek visas i tabell 1 och tabell 2.

Tabell 1. Uppskattad dos som absorberas från Lymphoseek av patienter med bröstcancer^a

Uppskattad absorberad strålningsdos för bröstcancer, mGy/MBq	
Målorgan	Vuxna
hjärna	0,0002
bröst (injektionsställe)	0,0897
gallblåsans vägg	0,0019
nedre tjocktarmsvägg	0,0007
tunntarm	0,0005
mage	0,0010
övre tjocktarmsvägg	0,0007
njure	0,0101
lever	0,0018
lungor	0,0020
muskulatur	0,0005
äggstockar	0,0101
röd benmärg	0,0007
skelett	0,0010
mjälte	0,0015
testiklar	0,0027
thymus	0,0063
sköldkörtel	0,0048
urinblåsa	0,0032
total kropp (blod) ^b	0,0011
Effektiv dos (E) (män, mSv/MBq)	0,01600
Effektiv dos (E) (kvinnor, mSv/MBq)	0,01785

^a Beräknade från data från 18 patienter med bröstcancer som fick fyra peritumorala injektioner på 4, 20 och 100 mikrogram doser med Lymphoseek.

^b Blod utgör total kroppsexponering separerat från oberoende mätningar av andra organ och vävnader.

Tabell 2. Uppskattad dos som absorberas från Lymphoseek av melanompatienter^a

Uppskattad absorberad strålningsdos för melanom, mGy/MBq	
Målorgan	Vuxna med melanom
hjärna	0,0050
bröst (injektionsställe)	0,0427
gallblåsans vägg	0,0038
nedre tjocktarmsvägg	0,0031
tunntarm	0,0032
mage	0,0030
övre tjocktarmsvägg	0,0031
njure	0,0150
lever	0,0050
lungor	0,0032
muskulatur	0,0024
äggstockar	0,0162
röd benmärg	0,0027
skelett	0,0047
mjälte	0,0032
testiklar	0,0056
thymus	0,0031
sköldkörtel	0,0025

urinblåsa	0,0076
total kropp (blod) ^b	0,0030
Effektiv dos (E) (män, mSv/MBq)	0,01094
Effektiv dos (E) (kvinnor, mSv/MBq)	0,01357

^a Beräknade från data från 18 melanompatienter som fick fyra intradermala injektioner på 20, 100 och 200 mikrogram doser med Lymphoseek.

^b Blod utgör total kroppsexponering separerat från oberoende mätningar av andra organ och vävnader.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Strålskyddskrav – Hantering av produkten

Använd vattentäta handskar, effektivt strålningskydd och lämpliga säkerhetsåtgärder under hanteringen av Lymphoseek för att undvika att patienten, yrkesarbetande, klinisk personal och övriga personer utsätts för onödig strålning.

Radiofarmaka får endast användas av eller under kontroll av sjukvårdspersonal som gjorts behörig genom specifik utbildning och erfarenhet vad gäller en säker användning och hantering av radionuklider, och vars erfarenhet och utbildning har godkänts av lämpligt statligt organ med tillstånd att godkänna användningen av radionuklider.

Anvisningar för radiomärkning av tilmanocept-pulvret i 50 mikrogram injektionsflaska med teknetium Tc 99m, allmänna överväganden

Injektionsflaskans satskomponenter är sterila, pyrogenfria, och endast avsedda för beredning av Lymphoseek. Ej beredda satskomponenter i injektionsflaskan får inte tillföras direkt till en patient. Iakttag aseptiska förfaranden under beredning och administrering.

Vidtag lämpliga strålskyddsåtgärder under beredning och administrering. Använd strålningskydd för radiomärkt Lymphoseek för att förebygga strålningssexponering.

Använd endast eluat från teknetium Tc 99m-generator som har tidigare eluerats de senaste 8 timmarna. Rekonstituera med nyligen eluerat teknetium Tc 99m-generatoreluat för högsta radiokemiska renhet.

Teknetium Tc 99m märkningsreaktioner är beroende av om tennjonen upprätthålls i reducerat tillstånd. Injektion med natriumperteknetat (Tc 99m) innehållande oxidanter ska inte användas för att rekonstituera denna sats. Injektionsflaskorna är förseglade under kväve; luft eller syrgas är skadligt för injektionsflaskans innehåll och injektionsflaskan ska därför inte luftas.

Lymphoseek, radiomärkt injektionsvätska, lösning, ska användas inom 6 timmar efter beredning. Dosen ska innehålla minst den avsedda nivån Tc 99m radioaktivitet för operation samma dag (18,5 MBq) eller operation nästa dag (74 MBq) vid tiden för administreringen.

Bestämning av injektionsvolym

Lymphoseek kan administreras till en patient som en enda injektion eller som flera injektioner. Bestäm den planerade injektionstekniken och antalet injektioner som en viss patient kommer att få före beredningen. Förbered en separat för spruta för varje injektion. Utifrån det planerade antalet injektionssprutor och den planerade totala injektionsvolymen per patient, bestäm (från tabell 3 här nedan) injektionsflaskans rekonstituerade volym med radiomärkt Lymphoseek.

Varje injektionsflaska med Lymphoseek ska innehålla 50 mikrogram av produkten plus överfyllnad efter beredning och radiomärkning när det bereds enligt anvisningarna och tillförs såsom anges i tabell 3. Överfyllnaden är 12,5 mikrogram för att möjliggöra kontroll av radiokemisk renhet och säkerställa att 50

mikrogram tilmanocept kan levereras. Injektionsflaskans hela innehåll får inte administreras till en enda patient. Den radiomärkta produkten ska användas inom 6 timmar efter dess beredning. Kassera oanvänd produkt.

Tabell 3: Injektioner med Lymphoseek efter injektionsvolym

Önskat antal injektioner	Total volym att injicera	Total rekonstituerad volym för injektionsflaskan med Lymphoseek
1 x 0,1 ml injektion	0,1 ml	0,125 ml
5 x 0,1 ml injektioner, eller 2 x 0,25 ml injektioner, eller 1 x 0,5 ml injektion	0,5 ml	0,625 ml
5 x 0,2 ml injektioner, eller 4 x 0,25 ml injektioner, eller 2 x 0,5 ml injektioner	1,0 ml	1,25 ml

Beredningsmetod

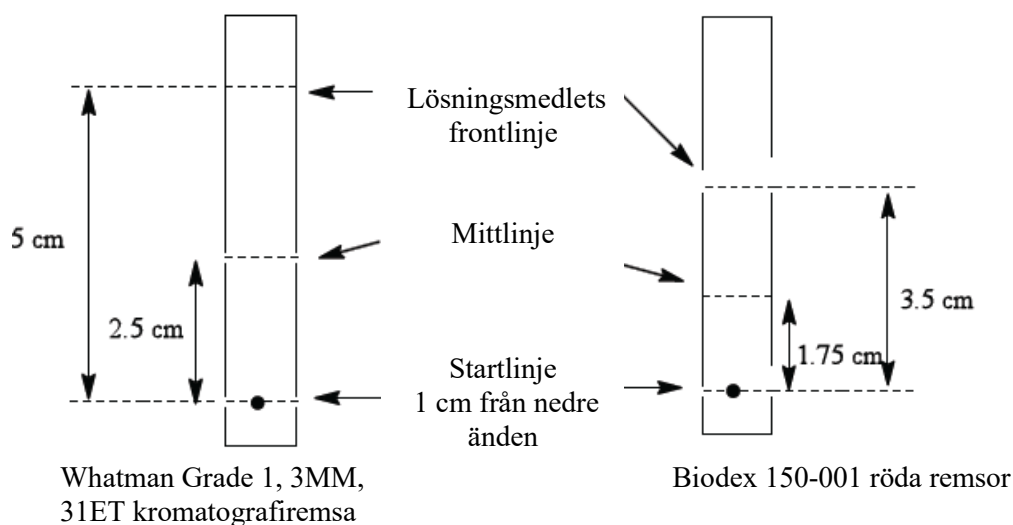
Lymphoseek radiomärkt injektionsvätska, lösning, bereds från satsen med följande aseptiska förfarande:

- Inspektera flaskan med tilmanocept-pulver avseende eventuella skador före radiomärkningen. Om injektionsflaskan inte verkar intakt ska den inte användas.
- För radiomärkning, använd natriumperteknetat (Tc 99m) lösning från en teknetium Tc 99m-generator inom 8 timmar efter att den eluerats.
- Lufta inte injektionsflaskan med tilmanocept-pulver före eller under radiomärkning.
- Med en steril spruta, dra aseptiskt upp cirka 23,1 MBq eller 92,5 MBq natriumperteknetat (Tc 99m)-lösning i antingen omkring 0,125 ml (för 0,125 ml rekonstituerad volym i injektionsflaskan) eller omkring 0,5 ml (för 0,625 ml eller 1,25 ml rekonstituerad volym i injektionsflaskan). Testa sprutan avseende teknetium Tc 99m aktivitet i en doskalibrator.
- Före radiomärkning, skriv ner radioaktivitetsmängden, injektionsflaskans rekonstituerade volym, datum och tid, utgångstid och lotnummer i utrymmet på etiketten till injektionsflaskan med den radioaktiva produkten och fäst den på injektionsflaskan med tilmanoceptpulver. Placera injektionsflaskan i ett strålningskydd och rengör proppen med en spritsudd.
- Tillsätt aseptiskt natriumperteknetat (Tc 99m) lösning (från steg d här ovan) till injektionsflaskan med tilmanocept-pulver. Utan att dra ut nålen, avlägsna en lika stor volym gasutrymme. Lufta inte.
- Ta bort nålen, snurra injektionsflaskan försiktigt för att blanda innehållet, och låt den sedan stå i rumstemperatur i minst 15 minuter.
- Tillsätt vid behov aseptiskt steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning, till den radiomärkta produkten i injektionsflaskan med tilmanoceptpulver för att låta volymen nå injektionsflaskans rekonstituerade volym på 0,125 ml, 0,625 ml eller 1,25 ml innan patientdosen fylls i sprutan/sprutorna. För att normalisera trycket, dra upp en lika stor volym gasutrymme.
- Testa den radiomärkta injektionsflaskan avseende total radioaktivitet med hjälp av en doskalibrator. Skriv ner teknetium Tc 99m-aktivitetskoncentrationen, total volym, tid och datum för testet, utgångstid och lotnummer på skyddsbehållarens etikett som tillhandahålls med satsen. Fäst etiketten på skyddsbehållaren.
- Bestäm den radiokemiska renheten hos den radiomärkta produkten enligt beskrivningen nedan.
- Dra upp den nödvändiga volymen av den radiomärkta produkten i det antal sprutor som behövs. Testa sprutan/sprutorna i en doskalibrator. Skriv ner radioaktivitetsmängden, datum och tid för testet, volym, samt utgångstid (denna ska inte överskrida 6 timmar efter beredningstiden) på en etikett till sprutan och fäst denna på sprutan/sprutorna.
- Förvara den radiomärkta produkten i en skyddsbehållare.
- Förvaras vid högst 25 °C. Används innan utgångstiden på etiketten.

Bestämning av den radiokemiska renheten hos radiomärkt Lymphoseek

Bestäm den radiokemiska renheten hos det radiomärkta Lymphoseek med tunnskiktskromatografi (ITLC) genom antingen Whatman Grade 1, 3MM, 31ET Chr eller Biodex 150-001 röda remsor (kromatografipapper av cellulosa) med hjälp av följande metod:

- a. Markera startlinje, mittlinje och lösningsmedlets frontlinje med en penna på kromatografiremsan, såsom visas nedan:



- b. Tillsätt en liten droppe (3 – 10 mikroliter) av den radiomärkta produkten mitt på kromatografiremsans startlinje.
- c. Lägg in remsan i kromatografikammaren innehållande 1 ml aceton som framkallningslösning. Låt lösningsmedlet migrera till lösningsmedlets frontlinje (5 cm från nedre änden av Whatman-remsorna och 3,5 cm för Biodex-remsan). Ta ut remsan ur kammaren, låt den torka och klipp den i två halvor. Räkna varje halva av remsan med lämplig radioaktivitetsräknare (doskalibrator eller flerkanalsanalysator).
- d. Beräkna procentandelen radiokemisk renhet (% RCP) på följande vis:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Antal (radioaktivitet) i nedre hälften}}{\text{Antal (radioaktivitet) i nedre hälften} + \text{Antal (radioaktivitet) i övre hälften}} \times 100$$

- e. Använd inte radiomärkt Lymphoseek om den radiokemiska renheten är lägre än 90 procent.

Avbildning/kartläggning av portvaktscörtlar

Tillämpningar för bröstcancer, melanom och skivepitelcancer i munhålan hos vuxna:

- I kliniska studier fick patienter Lymphoseek i upp till 30 timmar före kirurgi. En handhållen gammarräknare (bestående av en handhållen gammadetektionsond) användes intraoperativt för att identifiera portvaktscörtlar med lokalisering av teknetium Tc 99m. I kliniska studier med Lymphoseek tillämpade studieprövarna en tröskelregel för positiv lokalisering av teknetium Tc 99m som skattades med hjälp av bakgrundsradioaktivitetens tal plus tre standardavvikelser från genomsnittlig nivå för bakgrundstalen (dvs. *tre-sigma-regeln*, som representerar >99,7 procent trolig skillnad från bakgrunden) [se tabell 4]. Bakgrundstalen bestämdes vanligtvis från vävnad minst 20 centimeter distalt i förhållande till injektionsstället.

Tabell 4: Exempel på tre-sigma-regelns tröskel

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

^a Medelvärde av tre 2-sekunders tal eller ett 10-sekunders tal

- Alla lymfatiska kartläggningsämnen använder element i lymfsystemet för distributionen. Avbildning och detektion av portvaktscörtlar med Lymphoseek är beroende av dess specifika molekylära målsökning av och bindning till retikuloendoteliala celler inuti lymfkörtlar. Om lymfsystemets underliggande arkitektur och funktion förvrängs genom föregående omfattande kirurgi, strålning eller metastaserande sjukdom kan detta leda till minskad Lymphoseek-lokalisering i lymfkörtlar. Baserat på kliniska studier är Lymphoseeks lokaliseringfrekvens (procentandel av alla patienter med minst en berörd körtel) och lokaliseringsgrad (genomsnittligt antal berörda körtlar per patient) inte beroende av den radiofarmaceutiska injektionstekniken. Lymphoseek används som komplement till palpation, visuell inspektion och andra förfaranden som är viktiga för att lokalisera lymfkörtlar. Intraoperativ lymfatisk kartläggning genom gammadetektion kan inledas redan 15 minuter efter injektion och inom 30 timmar (för operation nästa dag) efter att Lymphoseek tillförts.
- Efter injektion med Lymphoseek kan extern avbildning genom gammadetektion utföras. Rekommenderad tid för preoperativ avbildning är 15 minuter efter injektion men kan inledas redan efter 10 minuter. Effektiva preoperativa avbildningar innefattar planar gammakamera-skintigrafi, SPECT och SPECT/CT. Även om de kompletterar intraoperativ gammasondning ska dessa avbildningar inte betraktas som en ersättning för avancerad och grundlig intraoperativ sondning med en handhållen gammadetektionsond.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lymphoseek 50 mikrogram beredningssats för radiofarmaka
tilmanocept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 50 mikrogram tilmanocept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Trehalos, dihydrat

Glycin (E640)

Natriumskorbat (E301)

Tennklorid, dihydrat

Natriumhydroxid (E524)

Saltsyra, utspädd (E507)

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Beredningssats för radiofarmaka
5 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Anvisningar för beredning och radiomärkning av produkten ingår i denna sats.

För injektion efter radiomärkning.

Intradermal, subkutan, intratumoral eller peritumoral användning efter radiomärkning med natriumperteknetat (^{99m}Tc).

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Den radiomärkta lösningen kan användas under 6 timmar vid förvaring under 25°C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/955/001 5 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Etikett på injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lymphoseek 50 mikrogram beredningssats för radiofarmaka
tilmanocept

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För injektion efter radiomärkning med natriumperteknetat (^{99m}Tc).

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Innehåller överfyllnad

Navidea

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Skyddsbehållarens etikett som ska appliceras efter radiomärkning

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lymphoseek 50 mikrogram injektionsvätska, lösning
teknium (^{99m}Tc) tilmanocept

Intradermal, subkutan, intratumoral eller peritumoral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För injektion

3. UTGÅNGSDATUM

Använd inom 6 timmar efter radiomärkning.

Utg.dat. _____ Tid/Datum

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Total radioaktivitet: _____ MBq

Total volym: _____ ml

Kalibreringstid: _____ Tid/Datum

6. ÖVRIGT

Förvaras vid högst 25 °C

Innehåller överfyllnad.



B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Lymphoseek 50 mikrogram beredningssats för radiofarmaka tilmanocept

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till din nuklearmedicinläkare som kommer att övervaka förfarandet.
- Om du får biverkningar, tala med din nuklearmedicinläkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lymphoseek är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Lymphoseek
3. Hur du använder Lymphoseek
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lymphoseek ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lymphoseek är och vad det används för

Detta läkemedel är endast avsett för diagnostisk användning hos vuxna. Detta innebär att det används vid bröstcancer, melanom eller cancer i munhålan för att hjälpa till i undersökningen av din sjukdom. Det är ingen behandling av din sjukdom.

Före användningen blandas pulvret i injektionsflaskan som innehåller tilmanocept med ett radioaktivt läkemedel som kallas natriumperteknetat (innehållande ^{99m}Tc) för att skapa ett ämne som kallas teknetium (^{99m}Tc) tilmanocept.

Eftersom teknetium (^{99m}Tc) tilmanocept innehåller små mängder radioaktivitet kan den göra delar av kroppen synliga för läkare under tester, vilket hjälper dem att se om cancer har spridit sig till ställen som kallas "lymfkörtlar" nära intill tumörer. Lymfkörtlarna närmast intill tumören kallas "portvaktskörtlar". Det är till dessa lymfkörtlar som det är troligast att cancercellerna har spridit sig. När Lymphoseek har hittat portvaktskörtlarna kan de avlägsnas och kontrolleras för att se om det finns några cancerceller där. Lymphoseek hittar lymfkörtlarna och kan spåras med hjälp av en särskild kamera eller detektor.

Användning av Lymphoseek medför exponering för små mängder radioaktivitet. Din läkare och nuklearmedicinläkaren har bedömt att den kliniska nyttan som du kommer att få av förfarandet med det radioaktiva läkemedlet överväger riskerna på grund av strålning.

2. Vad du behöver veta innan du använder Lymphoseek

Använd inte Lymphoseek

om du är allergisk mot tilmanocept eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller mot något innehållsämne i det radiomärkta läkemedlet.

Varningar och försiktighet

Tala med din nuklearmedicinläkare innan du får Lymphoseek:

- om du har fått några tecken eller symtom på allergisk reaktion (listas i avsnitt 4) efter tidigare administrering av Lymphoseek
- om du har njur- eller leverproblem (njur- eller leversjukdom).

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Lymphoseek

Tala om för din nuklearmedicinläkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel.

Graviditet och amning

Rådfråga din nuklearmedicinläkare innan du får detta läkemedel om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Du måste informera nuklearmedicinläkaren före administreringen av Lymphoseek om det är möjligt att du är gravid, om du har en utebliven menstruationsblödning eller om du ammar.

Om du inte är säker är det viktigt att du rådfrågar din nuklearmedicinläkare som kommer att övervaka förfarandet.

Om du är gravid kommer nuklearmedicinläkaren endast administrera denna produkt under graviditet om en nytta förväntas som skulle väga tyngre än riskerna.

Om du ammar ska bröstmjölken kastas under 24 timmar efter administreringen av Lymphoseek. Fråga din nuklearmedicinläkare när du kan börja amma igen.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att Lymphoseek kommer att påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Din läkare och nuklearmedicinläkaren kommer att berätta för dig när det är säkert att framföra fordon efter din operation.

Lymphoseek innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos. Detta innebär att det är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Lymphoseek

Detta läkemedel får endast användas på sjukhus.

Användning, hantering och destruktion av radiofarmaka omfattas av sträng lagstiftning. Lymphoseek kommer bara att användas inom särskilda kontrollerade områden. Denna produkt kommer bara att hanteras och ges av personer som har utbildats att använda den på ett säkert sätt. Dessa personer kommer att vara särskilt noga med att använda produkten på ett säkert sätt och kommer att hålla dig underrättad om vad de gör.

Nuklearmedicinläkaren som övervakar förfarandet kommer att bestämma hur mycket Lymphoseek som ska användas i ditt fall. Detta kommer att vara den minsta nödvändiga mängden för att få den önskade informationen.

Den mängd som vanligtvis rekommenderas för administrering till en vuxen varierar mellan 18,5 och 74 MBq (megabecquerel, enheten för radioaktivitet).

Dosen kan delas upp i mindre mängder. Detta innebär att läkaren kan ge dig mer än en injektion i området runt omkring tumören.

Innan Lymphoseek administreras ska du:

följa din läkares eller nuklearmedicinläkares anvisningar.

Administrering av Lymphoseek och utförandet av förfarandet

Lymphoseek injiceras under huden, under bröstvårtan, eller i eller runt om tumören. Platsen beror på typen av tumör.

Lymphoseek ges antingen dagen före eller samma dag som förfarandet.

Förfarandets längd

Din nuklearmedicinläkare kommer att informera dig om den normala längden på förfarandet.

Nuklearmedicinläkaren använder en särskild kamera för att spåra Lymphoseek. Kirurgen använder de tagna bilderna för att se var portvaktscörtlarna är lokaliserade. Kirurgen kommer också att använda en maskin för att hitta ^{99m}Tc-delen av läkemedlet. ^{99m}Tc visar kirurgen var portvaktscörtlarna är lokaliserade.

När vaktpostkörteln påträffas, tar kirurgen bort den. Om det finns mer än en vaktpostkörtel kommer dessa körtlar också tas bort. Portvaktscörtlarna kontrolleras därefter för att se om cancerceller har spridits till dem.

Vad du ska göra efter tillförseln av Lymphoseek

Nuklearmedicinläkaren kommer att berätta om du behöver vidta några särskilda försiktighetsåtgärder efter att du fått detta läkemedel. Kontakta din läkare om du har några frågor.

Om du har fått mer Lymphoseek än du borde

Det är osannolikt att en överdosering inträffar eftersom du kommer att få en särskilt uppmätt mängd Lymphoseek som kontrolleras exakt av läkaren som övervakar förfarandet. Men om en överdosering skulle inträffa kommer du att få lämplig behandling.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta den nuklearmedicinläkare som övervakar förfarandet.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan inträffa med detta läkemedel:

Mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 personer)

- irritation eller smärta där injektionen ges (gäller även bröst och hud)
- sårsmärta, att såret öppnar sig eller vätska ansamlas i operationsområdet
- illamående eller yrsel
- dimsyn
- svårighet att tala
- huvudvärk
- ökad hjärtfrekvens
- täta eller plötsliga behov av att urinera
- värmekänsla, en stickande eller krypande känsla, eller smärta i en extremitet, axeln, nacken eller käken
- hudrodnad (flushing)
- höga kalciumhalter i blodet

Detta radioaktiva läkemedel kommer att avge låga mängder joniserande strålning som är förknippad med den lägsta risken för cancer och medfödda defekter.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lymphoseek ska förvaras

Du kommer inte att behöva förvara detta läkemedel. Läkemedlet förvaras under överinseende av specialisten i lämpliga lokaler. Förvaring av radiofarmaka kommer att ske i enlighet med nationell lagstiftning om radioaktiva material.

Följande uppgifter är endast avsedda för specialisten.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter ”Utg.dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den radiomärkta lösningen är stabil under 6 timmar vid högst 25 °C.

Den radiomärkta produkten är en klar, färglös lösning utan synliga partiklar. Använd inte produkten om partiklar och/eller missfärgning ses.

Radiofarmaka ska kasseras i enlighet med nationella föreskrifter för radioaktivt material. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tilmanocept. Varje injektionsflaska innehåller 50 mikrogram tilmanocept.
- Övriga innehållsämnen är trehalos, dihydrat, glycin (E640), natriumaskorbat (E301), tennklorid, dihydrat, natriumhydroxid (E524) och utspädd saltsyra (E507).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Före användningen blandas pulvret i injektionsflaskan med ett annat läkemedel som kallas natriumperteknetat för att skapa ett ämne som kallas teknetium (^{99m}Tc) tilmanocept.

Förpackningsstorlekar

Injektionsflaskorna av glas tillhandahålls i en kartong med 5 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

Navidea Biopharmaceuticals Europe Ltd.

Kilminion South

Ballinroad

Dungarvan

Co. Waterford, X35 WP70

Irland

Tillverkare

Norgine B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Den fullständiga produktresumén för Lymphoseek finns längst bak i den tryckta bipacksedeln i produktförpackningen, där den kan rivas ut, och är avsedd att ge hälso- och sjukvårdspersonalen ytterligare vetenskaplig och praktisk information om administreringen och användningen av detta radiofarmakon.

Se produktresumén [Produktresumén ska ingå i rutan].