

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lymphoseek 50 mikrogram, preparasjonssett til radioaktive legemidler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 50 mikrogram tilmanocept.

Radionukliden er ikke med i settet.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Preparasjonsett til radioaktive legemidler.

Glasset inneholder et sterilt, pyrogenfritt, hvitt til hvitaktig, frysetørket pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er bare til bruk ved diagnostiske formål.

Radioaktivt merket Lymphoseek er indisert for bildediagnostikk og intraoperativ detektering av vaktpostlymfeknuter som leder lymfe fra en primær svulst hos voksne pasienter med brystkreft, melanom eller plateepitelkreft i munnhulen.

Det kan utføres utvendig bildediagnostikk og intraoperativ evaluering med gammadetekterende utstyr.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kun til bruk i sykehus.

Legemidlet skal bare gis av kvalifisert helsepersonell med teknisk ekspertise i å utføre og tolke kartlegging av vaktpostlymfeknuter.

Dosering

Anbefalt dose er 50 mikrogram tilmanocept merket med 18,5 MBq technetium Tc 99m ved kirurgi samme dag eller 74 MBq ved kirurgi neste dag. Dosen på 50 mikrogram skal ikke justeres for forskjeller i kroppsvekt. Den totale injiserte mengden skal ikke være over 50 mikrogram tilmanocept, med høyst 74 MBq radioaktivitet totalt per dose.

Anbefalt minimumstid før bildediagnostikken er 15 minutter etter injeksjonen. Lymfekartlegging under operasjonen kan begynne så tidlig som 15 minutter etter injeksjonen.

Pasienter med planlagt operasjon på injeksjonsdagen vil få 18,5 MBq technetium Tc 99m-radioaktivt merket legemiddel. Legemidlet må gis innen 15 timer før den planlagte operasjonstiden og detekteringen under operasjonen.

Pasienter med planlagt operasjon på dagen etter injeksjonen vil få 74 MBq technetium Tc 99m-radioaktivt merket legemiddel. Legemidlet må gis innen 30 timer før den planlagte operasjonstiden og detekteringen under operasjonen.

Spesielle populasjoner

Pasienter med svak lever- eller nyrefunksjon

Aktiviteten som gis til disse pasientene må vurderes nøye, siden økt eksponering for stråling er mulig. Strålingsdosen til pasienten vil ikke være over 2,28 mSv selv om det ikke skilles ut noe av en 74 MBq dose.

Det er ikke utført omfattende doseintervall- og dosejusteringsundersøkelser med legemidlet i normale eller spesielle populasjoner. Farmakokinetikken for technetium Tc 99m-tilmanocept hos pasienter med svak nyre- eller leverfunksjon er ikke karakterisert (se pkt. 5.2).

Eldre

Pasienter ≥ 65 år (32 %) er evaluert i kliniske studier, og det er ikke identifisert noen sikkerhetsrisiko. Det anbefales ikke dosejustering på grunnlag av alder.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Lymphoseek hos barn og unge under 18 år er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelig.

Administreringsmåte

Dette legemidlet må merkes radioaktivt før det gis til pasienten. Det radioaktivt merkede legemidlet er en klar, fargeløs oppløsning uten synlige partikler.

Etter den radioaktive merkingen kan det gis enten intradermalt, subkutant, intratumoralt eller peritumoralt ved injeksjon.

Ved melanom gis det intradermalt med én eller flere enkeltinjeksjoner.

Ved brystkreft gis det intradermalt, subareolart (én eller flere enkeltinjeksjoner) eller peritumoralt (flere enkeltinjeksjoner).

Ved plateepitelkreft i munnhulen gis det peritumoralt (flere enkeltinjeksjoner).

Hvert 50 mikrogram glass inneholder et overskudd av legemidlet for å sikre at det fra hvert hetteglass kan leveres 50 mikrogram tilmanocept. Legemidlet må tilberedes etter instruksjonene og det må brukes en 50 mikrogram porsjon til en enkelt pasientdose.

Individuelle injeksjonsvolum må ikke være over 0,5 ml eller under 0,1 ml. Det totale injeksjonsvolumet må ikke være over 1,0 ml og ikke under 0,1 ml. Hvis legemidlet fortynnes i mer enn 1,0 ml volum, kan det påvirke distribusjonen av Lymphoseek i kroppen.

Instruksjoner om tilberedning og sjekk av den radiokjemiske renheten til det radioaktive legemidlet finnes i pkt. 12.

Pasientforberedelser er omtalt i pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller noen av innholdstoffene i det radioaktivt merkede legemidlet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mulighet for overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner.

Muligheten for overfølsomhet, blant annet alvorlige, livstruende, fatale anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, må alltid tas i betraktning.

Hvis det opptrer overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner, må administreringen av legemidlet umiddelbart stoppes og intravenøs behandling startes hvis nødvendig. Nødvendige legemidler og utstyr som for eksempel endotrakealrør og pustemaske må alltid være i umiddelbar nærhet for å kunne gripe inn straks i nødsfall.

Individuell begrunnelse av nytte/risiko

For hver pasient må eksponeringen for stråling rettferdiggjøres med den sannsynlige nytten. Aktiviteten som gis må i alle tilfeller være så lav som det er rimelig å oppnå uten å miste den nødvendige diagnostiske informasjonen.

Svekket nyre- og leverfunksjon

Nytte/risiko-forholdet må vurderes nøye for disse pasientene, siden økt eksponering for stråling er mulig. Den estimerte strålingsdosen for pasienten vil ikke være over 2,28 mSv selv om det ikke skilles ut noe av en 74 MBq dose (se pkt. 4.2).

Pasientforberedelser

Pasienten må drikke rikelig før undersøkelsen starter og hyppig vannlating de første timene etter undersøkelsen vil redusere strålingsdosen for pasienten.

Spesifikke advarsler

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det vil si at det er stort sett 'natriumfritt'.

Forholdsregler mot miljøfare finnes i pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hvis det tilsettes et stort volum av sporingsstoffer eller andre injiserte stoffer i tidsmessig eller anatomisk nærhet av Lymphoseek, kan det virke inn på hvordan distribusjonen av Lymphoseek i kroppen. Det skal ikke injiseres flere sporingsstoffer før 30 minutter etter Lymphoseek.

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Når det gis et radioaktivt legemiddel til en fertil kvinne, er det viktig å finne ut om hun er gravid eller ikke. Alle kvinner med en uteblitt menstruasjon må antas å være gravide inntil det motsatte er bevist. Hvis det er tvil om hun er gravid (hvis menstruasjonen er uteblitt én gang, hvis den er svært uregelmessig, osv.), må pasienten tilbys alternative metoder uten ioniserende stråling (hvis mulig).

Graviditet

Det foreligger ikke data fra bruk av Lymphoseek på gravide kvinner. Det er ikke utført dyreforsøk på reproduksjonstoksicitet, og det er ikke kjent om Lymphoseek kan skade fosteret hvis det gis til gravide kvinner.

Radionuklideundersøkelser som utføres på gravide kvinner innebærer også strålingsdoser til fosteret. Under graviditet skal det derfor utføres bare helt nødvendige undersøkelser, når nytten er mye større enn risikoen for mor og barn.

Amming

Det er ikke kjent om technetium Tc 99m-tilmanocept skiller ut i morsmelk.

Før det gis radiofarmaka til ammende mødre, bør man vurdere muligheten for å utsette prosedyren til moren har sluttet å amme, og man bør vurdere hva slags radiofarmaka som egner seg best med hensyn til utskilling av radioaktivitet i morsmelk. Hvis det anses nødvendig å gi legemidlet, må ammingen avbrytes i 24 timer etter injeksjonen og den produserte melka kastes.

Fertilitet

Det er ikke gjort dyreforsøk på fertilitet med Lymphoseek.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lymphoseek har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske forsøk med 553 pasienter var de vanligste bivirkningene:

- Irritasjon på injeksjonsstedet (0,7 %, 4 av 553 pasienter)
- Smerter på injeksjonsstedet (0,2 %, 1 av 553 pasienter)

Andre bivirkninger var mindre vanlige, milde og kortvarige.

Bivirkningstabell

Forekomsten av bivirkningene nedenfor er evaluert ved kliniske studier av 553 personer som var 18 år eller eldre og ble behandlet med Lymphoseek. Disse reaksjonene var tidsrelatert til Lymphoseek-behandlingen og kunne skyldes andre legemidler som ble gitt til pasientene, eller kirurgiske prosedyrer.

Bivirkninger som er blitt observert under kliniske studier er listet opp nedenfor etter frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

Systemorganklasse (SOC)	Legemiddelbivirkning (ADR)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige: hyperkalsemi
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige: afasi, svimmelhet, hodepine, parestesi
Øyesykdommer	Mindre vanlige: uklart syn
Hjertesykdommer	Mindre vanlige: sinustakykardi
Karsykdommer	Mindre vanlige: rødme
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige: kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige: hudirritasjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige: smerter i ekstremitetene, muskel- og skjelettsmerter, nakkesmerter, kjevesmerter

Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige: sterk vannlatingstrang, hyppig vannlating
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige: brystmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administreringsstedet	Mindre vanlige: irritasjon eller smerter på injeksjonsstedet, varmfølelse
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige: smerter i operasjonssåret, serom, såråpning

Eksposering for ioniserende stråling er forbundet med fare for å framkalle kreft og mulig utvikling av arvelige skader. Siden den effektive dosen for en voksen person (70 kg) er 1,32 mSv ved den maksimale anbefalte aktiviteten på 74 MBq, ventes sannsynligheten for bivirkninger å være lav.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V.

4.9 Overdosering

Den totale injiserte mengden skal ikke være over 50 mikrogram tilmanocept, med høyst 74 MBq radioaktivitet totalt per dose. Det er usannsynlig at den totale injiserte mengden vil medføre kronisk eller akutt overdose.

Det er ikke observert kliniske konsekvenser ved dosenivåer på 3,7 ganger den anbefalte dosen av Lymphoseek hos mennesker, eller ved 390 ganger den forventede menneskelige eksponeringen for tilmanocept hos forsøksdyr.

Hvis det skulle bli gitt en overdose av stråling med tilmanocept, bør dosen som pasienten opptar reduseres hvis mulig ved å øke utskillingen av radionukliden fra kroppen ved hyppig vannlating eller ved forsert diurese og hyppig blæretømming.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: diagnostisk radioaktivt legemiddel, tumordetektering, ATC-kode: V09IA09.

Virkningsmekanisme

Lymphoseek er et reseptorsøkende radioaktivt legemiddel som er utformet for å gå raskt igjennom lymfeårer. Det søker, akkumuleres og forblir i primære drenerende lymfeknuter som er viktige for prognosen (vaktpostlymfeknuter). Virkestoffet, tilmanocept, bindes spesifikt til mannosebindende reseptorproteiner (CD206) som befinner seg på overflaten av makrofager og dendrittceller. Det er høy konsentrasjon av makrofager i lymfeknuter.

Tilmanocept er et makromolekyl som består av mange enheter av dietyltriampinpentaeddiksyre (DTPA) og mannose, alle syntetisk bundet til et skjelett av 10 kDa dekstran. Mannosen fungerer som substrat for reseptoren, og DTPA fungerer som kelatdanner for merking med technetium Tc 99m. Gjennomsnittsdiameteren til tilmanocept er 7 nm, og siden det er så lite, kan molekylet lettere føres inn i lymfekanaler slik at det raskt og konsistent fjernes fra injeksjonsstedet.

Etter rekonstituering og merking skal Lymphoseek injiseres tett ved svulsten og brukes til preoperativ gammadetekteringsdiagnostikk med et stasjonært gammakamera (scintigrafi), enkeltprotonemisjonsdatatomografi (SPECT) eller SPECT/datatomografi (SPECT/CT), og/eller under

operasjonen sammen med en gammadetekteringsprobe for å lokalisere vaktpostlymfekjertler i lymfebanen som drenerer svulsten.

I in vitro-undersøkelser har technetium Tc 99m-tilmanocept vist spesifikk og sterk binding til humane CD206-reseptorer med primær bindingsseteaffinitet på $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. I kliniske fase 1-studier samler 0,5 til 1,8 % av dosen seg i drenerende lymfeknuter med spesifikk binding etter 30 minutter. Bindingen av technetium Tc 99m-tilmanocept er uavhengig av svulsttypen og alvorlighetsgraden.

Klinisk effekt

I kliniske fase 3-studier var technetium Tc 99m-tilmanocept detekterbart i vaktpostlymfeknuter innen 10 minutter. I ekstern gammabildiagnostisk analyse er det påvist at bundet technetium Tc 99m-tilmanocept blir værende i de samme drenerende lymfeknutene i opptil 30 timer. Preoperativ lymfoscintigrafi ble utført på 100 % av melanompatientene, 100 % av pasientene med plateepitelkreft i hode og hals og 82 % av brystkreftpasientene. Den totale overensstemmelsen mellom lymfeknutelokaliserings (bestemt ved radioaktiv detektering) i preoperativ lymfoscintigrafi og intraoperative lymfeknuteundersøkelser var 97,8 % for alle pasientene.

I kliniske fase 3-studier av brystkreftpasienter kartlagt både med technetium Tc 99m-tilmanocept og vitalblått fargestoff, ble technetium Tc 99m-tilmanocept lokalisert hos 99,91 % av pasientene med gjennomsnittlig 2,08 lokaliserte vaktpostlymfeknuter per pasient ifølge fast effekt-metaanalyser. Disse andelene var vesentlig høyere ($p < 0,0001$) mot en metaanalyse etter tilfeldig effekt-modellen av lokaliseringsandeler fra publisert litteratur for kolloidale lymfekartleggingsmidler som brukes i europeisk klinisk praksis. I en metaanalyse etter fast effekt-modellen av to fase 3-studier ble technetium Tc 99m-tilmanocept lokalisert i 99,99 % av de fjernede lymfeknutene som ble blåfarget med vitalblått fargestoff (konkordans). Alternativt ble vitalblått fargestoff lokalisert i 66,96 % av de utopererte lymfeknutene som ble detektert med technetium Tc 99m-tilmanocept (omvendt konkordans).

I kliniske fase 3-studier av melanompatienter kartlagt både med technetium Tc 99m-tilmanocept og vitalblått fargestoff, ble technetium Tc 99m-tilmanocept lokalisert hos 99,89 % av pasientene med gjennomsnittlig 2,30 lokaliserte vaktpostlymfeknuter per pasient ifølge metaanalyser etter fast effekt-modellen. Disse andelene var vesentlig høyere ($p < 0,0001$) mot en metaanalyse etter tilfeldig effekt-modellen av lokaliseringsandeler fra publisert litteratur for kolloidale lymfekartleggingsmidler som brukes i europeisk klinisk praksis. I en metaanalyse etter fast effekt-modellen av to fase 3-studier ble technetium Tc 99m-tilmanocept lokalisert i 99,99 % av de fjernede lymfeknutene som ble blåfarget med vitalblått fargestoff (konkordans). Alternativt ble vitalblått fargestoff lokalisert i 63,50 % av de utopererte lymfeknutene som ble detektert med technetium Tc 99m-tilmanocept (omvendt konkordans).

I én klinisk fase 3-studie av pasienter med intraoral eller kutan plateepitelkreft lokaliserte technetium Tc 99m-tilmanocept vaktpostlymfeknuter hos 97,59 % av pasientene som fikk lymfeknuteevaluering. Når det gjelder patologistatus for lymfeknuter fjernet ved full lymfadenektomi, lokaliserte technetium Tc 99m-tilmanocept seg korrekt i vaktpostlymfeknuter som kunne forutsies å inneholde metastatiske svulster hos 38 av 39 pasienter, med falsk negativitet på 2,56 %. Den totale nøyaktigheten til technetium Tc 99m-tilmanocept ved identifisering av ekte positive og ekte negative pasienter når det gjelder patologi i de lokaliserte lymfeknutene var 98,80 %.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelbyrået har utsatt forpliktelsen til å sende resultater fra studier med Lymphoseek for visualisering av lymfedrening av faste ondartede svulster til diagnostiske formål i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen (informasjon om pediatrik bruk finnes i pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er utført to kliniske fase 1-forsøk på brystkreftpasienter og én fase 1-studie på melanompasienter. Hensikten med studiene var blant annet radiofarmakokinetisk evaluering av Lymphoseek.

Distribusjon

I én fase 1-studie på brystkreftpasienter ble Lymphoseek i alle de tre testede dosene (4, 20 og 100 mikrogram) eliminert raskt fra injeksjonsstedet (elimineringshastighetskonstant mellom 0,222/t og 0,278/t). Opptaket av technetium Tc 99m-tilmanocept i den primære vaktpostknuten økte avhengig av dosen ($p = 0,009$): Lymphoseek-injeksjon av 4, 20 og 100 mikrogram ga en konsentrasjon i de primære vaktpostknutene (L_{SN}) på henholdsvis $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol og $10,58 \pm 8,43$ pmol technetium Tc 99m-tilmanocept. Prosentandelen av den injiserte dosen som nådde den primære vaktpostknuten ($\%ID_{SN}$) var $0,05 \% \pm 0,10 \%$, $0,52 \% \pm 0,38 \%$, $0,21 \% \pm 0,17 \%$ i dosegruppene på henholdsvis 4, 20 og 100 mikrogram Lymphoseek. $\%ID$ i plasma per gram for to dosenivåer viste en topp etter 4 timer. Gjennomsnittsverdiene for dosene på 4 og 100 mikrogram var henholdsvis $0,0090 \% / g \pm 0,0048 \% / g$ og $0,0039 \% / g \pm 0,0046 \% / g$. 20-mikrogramsdosen viste en topp etter 2,5 timer med gjennomsnittlig $\%ID/g$ på $0,0023 \% / g \pm 0,0005 \% / g$.

I den andre fase I-studien av brystkreftpasienter der pasientene fikk 20 mikrogram injeksjoner av Lymphoseek, var den gjennomsnittlige elimineringshastighetskonstanten for technetium Tc 99m-tilmanocept 0,299/h og halveringstiden for legemidlet på injeksjonsstedet var 2,6 h. $\%ID_{SN}$ var $1,68 \% \pm 1,22\%$ i gruppen med 3 timer mellom injeksjon og kirurgi og $1,81 \% \pm 2,19 \%$ i Lymphoseek-gruppen med 16 timer mellom injeksjon og kirurgi.

I fase 1-studien av melanompasienter ble Lymphoseek eliminert fra injeksjonsstedet ved alle de tre testede dosene (20, 100 og 200 mikrogram) med elimineringshastighetskonstanter i intervallet 0,227/h til 0,396/h, som gir en halveringstid på injeksjonsstedet på 1,75 til 3,05 h). Opptaket av technetium Tc 99m-tilmanocept i den primære vaktpostknuten økte avhengig av dosen: Lymphoseek-injeksjon med 20, 100 og 200 mikrogram ga L_{SN} -verdier på henholdsvis $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol og $58,2 \pm 41,2$ pmol technetium Tc 99m-tilmanocept. $\%ID_{SN}$ tatt opp i den primære lymfeknuten var $0,50 \%$ for dosen på 20 mikrogram, $0,35 \%$ for dosen på 100 mikrogram og $0,58 \%$ for dosen på 200 mikrogram Lymphoseek. $\%ID$ i plasma per gram for to dosenivåer viste en topp etter 15 minutter. Gjennomsnittsverdiene for dosene på 20 og 200 mikrogram var henholdsvis $0,0104 \% / g \pm 0,0135 \% / g$ og $0,0065 \% / g \pm 0,0082 \% / g$. Dosen på 100 mikrogram hadde en topp etter 1 og 2 timer med gjennomsnittlig $\%ID/g$ på $0,0018 \% / g \pm 0,001 \% / g$ på alle tidspunktene.

Eliminasjon

Technetium Tc 99m-tilmanocept skilles primært ut gjennom nyrene. Metaboliseringen av technetium Tc 99m-tilmanocept er ikke undersøkt i forsøk. Det kan hende at tilmanocept blir metabolisert til de molekylære bestanddelene i leveren, altså dekstran (som skilles ut i nyrene og/eller omsettes videre til glukose), mannose (en endogen sukkerart) og dietyltriainpentaeddiksyre (som skilles ut i nyrene). Som med alle generelle metabolitter, spesielt slike som elimineres i leveren i målbar grad av, er det også sannsynlig med noe galleutskilling av technetium Tc 99m-tilmanocept.

$\%ID$ for lever, nyrer og urinblære beregnet ut fra helkroppsskanning av brystkreftpasienter 1, 2,5 og 12 timer etter injeksjonen var under 2,6 % på alle tidspunktene (alle dosenivåene slått sammen). $\%ID$ for lever, nyrer og urinblære beregnet ut fra helkroppsskanning av melanompasienter 1 og 12 timer etter injeksjonen varierte mellom 1,1 % og 3,1 % på 1 time, og alle sank til under 1 % etter 12 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet og toksisitet ved gjentatt dosering, samt gentoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Trehalosedihydrat
Glycin (E640)
Natriumaskorbat (E301)
Tinn(II)klorid-dihydrat (E512)
Natriumhydroksid (E524)
Saltsyre, fortynnet (E507)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6 og 12.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet glass
18 måneder.

Etter radioaktiv merking
6 timer. Oppbevares ved høyst 25 °C. Bruk passende radioaktivitetsskjerming.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes straks. Hvis det ikke brukes straks, er oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsforhold før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevar glasset i ytterkartongen for å beskytte det mot lys.

Oppbevaringsforhold etter radioaktiv merking av legemidlet er angitt i pkt. 6.3.

Radioaktive legemidler må oppbevares i samsvar med nasjonale forskrifter for radioaktive stoffer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

4 ml hetteglass av glass, type I, med propp av bromobutylgummi og tett plastlokk. Hvert glass inneholder 50 mikrogram tilmanocept.

Pakningsstørrelser på 5 glass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle advarsler

Radiofarmaka skal bare mottas, brukes og gis av autorisert personell i angitte kliniske omgivelser. For mottak, oppbevaring, bruk, transport og avfallsbehandling gjelder forskrifter og/eller aktuelle lisenser fra kompetent myndighet.

Radiofarmaka må tilberedes på en måte som tilfredsstillter kravene både til strålingssikkerheten og den farmasøytiske kvaliteten. Det må tas passende aseptiske forholdsregler.

Innholdet av glasset er ment kun for tilbereding og radiomerking av Lymphoseek, og skal ikke gis direkte til pasienten uten at det først har gjennomgått tilberedingsprosedyren. Hvert 50 mikrogram glass inneholder et overskudd av legemidlet for å sikre at det fra hvert hetteglass kan leveres 50 mikrogram tilmanocept. Legemidlet må tilberedes etter instruksjonene og det må brukes en 50

mikrograms porsjon til en enkelt pasientdose. Eventuelle rester må kastes etter rekonstituering og bruk, se pkt. 12.

Instruksjoner om rekonstituering og radioaktiv merking finnes i pkt. 12. Det radioaktivt merkede legemidlet er en klar, fargeløs oppløsning uten synlige partikler.

Hvis dette hetteglasset blir skadet/feilhåndtert på noe tidspunkt under tilberedningen av dette legemidlet, skal det ikke brukes.

Administreringsprosedyrene må utføres på en måte som reduserer faren for kontaminering av legemidlet og bestråling av operatørene til et minimum. Tilstrekkelig skjerming er obligatorisk.

Innholdet av settet er ikke radioaktivt før tilberedning. Etter at natriumpertechnetat(^{99m}Tc) er tilsatt, må det endelige preparatet holdes tilstrekkelig skjermet.

Administrering av radiofarmaka fører til fare for andre personer på grunn av ekstern stråling eller kontaminering ved søl av urin, oppkast osv. Derfor må det tas forholdsregler for strålevern i samsvar med nasjonale forskrifter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/14/955/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. november 2014

Dato for siste fornyelse: 16. september 2019

10. OPPDATERINGSDATO

11. DOSIMETRI

Technetium (^{99m}Tc) produseres med en (⁹⁹Mo/^{99m}Tc)-generator og sender ut gammastråling med gjennomsnittsenergi 140 keV mens det brytes ned med halveringstid 6,02 timer til technetium 99 (⁹⁹Tc), som på grunn av den lange halveringstiden, $2,13 \times 10^5$ år, kan regnes som kvasistabilt.

Strålingsdoseestimatet for et antall organer bygger på et MIRD referansemenneske og MIRD S-verdier, og er beregnet ut fra biologiske data om organoptak og utskilling fra blodet.

Strålingsdosene til organer og vev hos en gjennomsnittspasient (70 kg) per MBq radioaktivt merket Lymfoseek er vist i tabell 1 og 2.

Tabell 1. Estimert dose tatt opp fra Lymfoseek hos pasienter med brystkreft^a

Estimert strålingsdose tatt opp ved brystkreft, mGy/MBq	
Målorgan	Voksne
hjerne	0.0002
bryst (injeksjonssted)	0.0897
galleblæreveggen	0.0019
nedre tykktarmsvegg	0.0007
tynntarm	0.0005
mage	0.0010
øvre tykktarmsvegg	0.0007
nyre	0.0101
lever	0.0018
lunger	0.0020
muskler	0.0005
eggstokker	0.0101
beinmarg	0.0007
skjelett	0.0010
milt	0.0015
testiklene	0.0027
brissel	0.0063
skjoldbruskkjertel	0.0048
urinblære	0.0032
helkropp (blod) ^b	0.0011
Effektiv dose (E) (menn, mSv/MBq)	0.01600
Effektiv dose (E) (kvinner, mSv/MBq)	0.01785

^a Beregnet ut fra data for 18 brystkreftpasienter som fikk fire peritumorale injeksjoner på 4, 20 og 100 mikrogrammer doser av Lymfoseek.

^b Blod representerer helkroppseksponering utskilt fra uavhengige målinger av andre organer og vev.

Tabell 2. Estimert dose tatt opp fra Lymfoseek hos pasienter med melanom^a

Estimert strålingsdose tatt opp ved melanom, mGy/MBq	
Målorgan	Voksne melanompasienter
hjerne	0.0050
bryst (injeksjonssted)	0.0427
galleblæreveggen	0.0038
nedre tykktarmsvegg	0.0031
tynntarm	0.0032
mage	0.0030
øvre tykktarmsvegg	0.0031
nyre	0.0150
lever	0.0050
lunger	0.0032
muskler	0.0024
eggstokker	0.0162
beinmarg	0.0027
skjelett	0.0047
milt	0.0032
testiklene	0.0056

brissel	0.0031
skjoldbruskkjertel	0.0025
urinblære	0.0076
helkropp (blod) ^b	0.0030
Effektiv dose (E) (menn, mSv/MBq)	0.01094
Effektiv dose (E) (kvinner, mSv/MBq)	0.01357

^a Beregnet ut fra data for 18 melanompasienter som fikk fire intradermale injeksjoner med 20, 100 og 200 mikrogram doser av Lymphoseek.

^b Blod representerer helkroppseksponeering utskilt fra uavhengige målinger av andre organer og vev.

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Strålingssikkerhet – legemiddelhåndtering

Bruk vanntette hansker, effektiv skjerming og passende sikkerhetstiltak ved håndtering av Lymphoseek for å unngå å eksponere pasienten, yrkesarbeidere, klinisk personell og andre personer unødig for stråling.

Radiofarmaka skal bare brukes av og under kontroll av helsepersonell som er kvalifisert ved spesifikk opplæring og erfaring med sikker bruk og håndtering av radionuklider, og som har fått erfaringen og opplæringen godkjent av den statlige etaten som er autorisert for å lisensiere bruk av radionuklider.

Retningslinjer for radioaktiv merking av 50 mikrogram glass med tilmanocept-pulver med technetium Tc 99m

Generelle betraktninger

Hetteglasskomponentene i settet er sterile, pyrogenfrie og er ment kun for tilberedning av Lymphoseek. Ikke gi utilberedte komponenter av settet direkte til en pasient. Følg aseptiske prosedyrer under tilberedning og administrering.

Følg passende strålingssikkerhetsregler under tilberedning og administrering. Bruk strålingsskjerming til radioaktivt merket Lymphoseek for å hindre eksponering for stråling.

Ikke bruk eluat fra technetium Tc 99m-generatoren hvis den ikke er eluert i løpet av de siste 8 timene. Høyest radiokjemisk renhet fås ved å rekonstituere med nyeluert eluat fra technetium Tc 99m-generatoren.

Technetium Tc 99m-merkingsreaksjonene er avhengige av at tinn(II)-ionet er i redusert tilstand. Natriumpertechnetat(Tc 99m) til injeksjon som inneholder oksidasjonsmidler må ikke brukes til å rekonstituere dette settet. Hetteglassene er forseglet i nitrogenatmosfære. Luft eller oksygen er skadelig for innholdet av glasset, og det må derfor ikke luftes.

Lymphoseek, radioaktivt merket injeksjonsløsning, må brukes innen 6 timer etter rekonstitueringen. Dosen må ikke inneholde noe mindre enn den tilsiktede konsentrasjonen av Tc 99m-radioaktivitet for kirurgi samme dag (18,5 MBq) eller kirurgi neste dag (74 MBq) når den gis.

Bestemmelse av injeksjonsvolumet

Lymphoseek kan gis til en pasient som en enkeltinjeksjon eller som flere injeksjoner. Før tilberedningen bestemmes den planlagte injiseringsmetoden og antall injeksjoner som brukes til en gitt pasient. Tilbered en separat sprøyte for hver injeksjon. Bestem (ifølge tabell 3 nedenfor) volumet av radioaktivt merket Lymphoseek i det rekonstituerte glasset ut fra det planlagte antallet injeksjonssprøyter og det planlagte totale injeksjonsvolumet per pasient.

Hvert Lymphoseek-glass vil når det er rekonstituert og radioaktivt merket, inneholde 50 mikrogram legemiddel med et ytterligere overskudd hvis det er tilberedt ifølge instruksjonene og administrert som anført i tabell 3. Overskuddet er 12,5 mikrogram av hensyn til radiokjemisk renhetstesting og for å sikre at det fra hvert hetteglass kan leveres 50 mikrogram tilmanoecept. Hele innholdet av glasset skal ikke gis til en enkelt pasient. Det radioaktivt merkede legemidlet skal brukes innen 6 timer etter tilberedningen. Kast alt ubrukt legemiddel.

Tabell 3: Lymphoseek-injeksjoner og injeksjonsvolum

Ønsket antall injeksjoner	Totalt volum som skal injiseres	Totalt rekonstitueringsvolum for Lymphoseek-glasset
1 x 0,1 ml injeksjon	0,1 ml	0,125 ml
5 x 0,1 ml injeksjoner, eller 2 x 0,25 ml injeksjoner, eller 1 x 0,5 ml injeksjon	0,5 ml	0,625 ml
5 x 0,2 ml injeksjoner, eller 4 x 0,25 ml injeksjoner, eller 2 x 0,5 ml injeksjon	1,0 ml	1,25 ml

Tilberedingsmetode

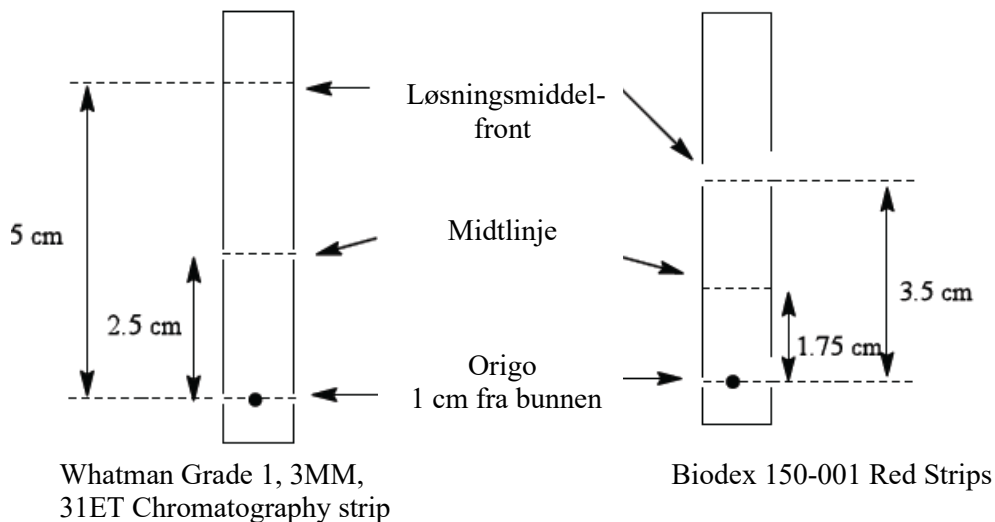
Lymphoseek radioaktivt merket oppløsning til injeksjon tilberedes fra settet ved følgende aseptiske prosedyre:

- Før den radioaktive merkingen må det sjekkes om glasset med tilmanoeceptpulver er skadd. Glasset må ikke brukes hvis det er skadd.
- Før radioaktiv merking brukes natriumpertechnetat(Tc 99m)-oppløsning fra en technetium Tc 99m-generator innen 8 timer etter elueringen.
- Glasset med tilmanoeceptpulver må ikke luftes før eller under den radioaktive merkingen.
- Med en steril sprøyte trekkes omtrent 23,1 MBq eller 92,5 MBq natriumpertechnetat(Tc 99m)-oppløsning ut aseptisk, i et volum på enten omtrent 0,125 ml (for 0,125 ml rekonstituert hetteglassvolum) eller omtrent 0,5 ml (for 0,625 eller 1,25 ml rekonstituert hetteglassvolum). Analyser technetium Tc 99m-aktiviteten i sprøyten med en dosekalibrator.
- Før merkingen skrives radioaktivitetsmengden, volumet av det rekonstituerte glasset, dato og klokkeslett, utløpstid og serienummer i feltet for dette på etiketten til det radioaktive legemiddelglasset og etiketten festes på glasset med tilmanoeceptpulver. Sett glasset under strålingsskjerming og desinfiser membranen med spritklut.
- Tilsett natriumpertechnetat(Tc 99m)-oppløsning (fra trinn d ovenfor) til glasset med tilmanoeceptpulver. Ta ut et tilsvarende volum gass over væsknivået uten å trekke ut nåla. Unngå lufttilgang.
- Ta ut nåla, roter glasset forsiktig for å blande innholdet og la det stå i romtemperatur i minst 15 minutter.
- Hvis nødvendig, tilsett steril natriumkloridløsning, 9 mg/ml (0,9 %) til injeksjon til det merkede legemidlet i glasset med tilmanoeceptpulver, opp til et volum i det rekonstituerte glasset på 0,125, 0,625 eller 1,25 ml før pasientdosen fylles på sprøyten(e). Trekk ut et tilsvarende volum av gassen over væsknivået for å normalisere trykket.
- Analyser den totale radioaktiviteten i det radioaktivt merkede glasset med en dosekalibrator. Skriv aktivitetskonsentrasjonen for technetium Tc 99m, totalt volum, klokkeslett og dato for analysen, utløpstid og serienummer på skjermingsetiketten som følger med settet. Fest etiketten på skjermingen.
- Bestem den radiokjemiske renheten til det merkede legemidlet som beskrevet nedenfor.
- Trekk det nødvendige volumet av det merkede legemidlet inn i det ønskede antallet sprøyter. Analyser sprøyten(e) i en dosekalibrator. Skriv radioaktivitetsmengde, dato og klokkeslett for analysen, volum og utløpstid (dette skal ikke være over 6 timer fra tilberedningstiden) på en sprøyteetikett og fest den på sprøyten(e).
- Oppbevar det merkede legemidlet under skjerming. Oppbevares ved høyst 25 °C. Brukes før utløpstiden på etiketten.

Bestemmelse av den radiokjemiske renheten til radioaktivt merket Lymphoseek

Bestem den radiokjemiske renheten til radiomerket Lymphoseek ved hurtig tynnsjikt-kromatografi (ITLC) med enten Whatman Grade 1, 3MM, 31ET Chr eller Biodex 150-001 Red Strips (cellulosekromatografipapir) og følgende framgangsmåte:

- a. Merk origo, midtlinje og frontlinje med blyant på kromatografipapiret som vist nedenfor:



- b. Sett en liten dråpe (3–10 mikroliter) av det merkede legemidlet midt på origolinja på kromatografipapiret.
- c. Sett papiret i et kromatografikammer som inneholder 1 ml aceton som utviklende løsningsmiddel. La løsningsmidlet migrere til frontlinja (5 cm fra bunnen for Whatman-papirene og 3,5 cm fra bunnen for Biodex-papiret). Ta papiret ut av kammeret, la det tørke og klipp det av på midten. Tell hver halvdel med et passende telleapparat for radioaktivitet (dosekalibrator eller multikanalanalysator).
- d. Beregn prosentvis radiokjemisk renhet (% RCP) som følger:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Telling (aktivitet) i nedre halvdel}}{\text{Telling(aktivitet) i nedre halvdel} + \text{telling(aktivitet) i øvre halvdel}} \times 100$$

- e. Ikke bruk den merkede Lymphoseek hvis den radiokjemiske renheten er mindre enn 90 %.

Avbildning/kartlegging av vaktpostlymfeknuter

Brystkreft, melanom og plateepitelkreft i munnhulen hos voksne:

- I kliniske studier har pasienter fått Lymphoseek opptil 30 timer før kirurgi. En håndholdt gammateller (som kan representeres ved en hvilken som helst håndholdt gammatellingsprobe) ble brukt til å identifisere vaktpostlymfeknuter som lokaliserte technetium Tc 99m under operasjonen. I kliniske studier med Lymphoseek brukte forskerne en terskelregel for positiv lokalisering av technetium Tc 99m som ble estimert ved hjelp av bakgrunnstillingene pluss tre standardavvik fra det gjennomsnittlige bakgrunnsnivået (altså *tre sigma-regelen*, som representerer >99,7 % sannsynlig forskjell fra bakgrunn) [se tabell 4]. Bakgrunnstillinger ble vanligvis gjort på vev minst 20 cm fra injeksjonsstedet.

Tabell 4: Eksempel på terskel i henhold til tre sigma-regelen

Bakgrunnstilling^a	Terskelverdi ifølge tre sigma-regelen
5	11.71
10	19.49
15	26.62
20	33.42
25	40.00

^a Gjennomsnitt av tre 2 sekunders tellinger eller én 10 sekunders telling

- Alle lymfekartleggingsmidler distribueres via deler av lymfesystemet. Avbildning og detektering av vaktpostlymfeknuter med Lymphoseek er avhengig av legemidlets spesifikke molekulære målsøking og binding til retikuloendotelceller i lymfeknuter. Ødeleggelse av lymfesystemets oppbygning og funksjon ved tidligere omfattende kirurgi, stråling eller metastasesykdom kan svekke lokaliseringen av Lymphoseek i lymfeknutene. Ut fra kliniske studier er ikke lokaliseringsandelen (andelen av alle pasienter som får lokalisert minst én knute) og lokaliseringsgraden (gjennomsnittlig antall lokaliserte knuter per pasient) for Lymphoseek avhengig av den radioaktive injeksjonsmetoden. Det er meningen at Lymphoseek skal være et supplement til palpasjon, visuell inspisering og andre prosedyrer som er viktige for å lokalisere lymfeknutene. Under operasjonen kan lymfekartlegging ved gammadetektering begynne så tidlig som 15 minutter etter injeksjonen og inntil 30 timer (for kirurgi neste dag) etter injeksjon av Lymphoseek.
- Etter Lymphoseek-injeksjonen kan det utføres utvendig gammafotografering. Anbefalt tid for preoperativ fotografering er 15 minutter etter injeksjonen, men den kan startes så tidlig som 10 minutter etter. Effektive preoperative bildediagnostiske prosedyrer er planar gammakamerascintigrafi, SPECT og SPECT/CT. Dette er et supplement til gammamåling under operasjonen, og slike bilder skal ikke regnes som erstatning for kompetent og grundig måling under operasjonen med håndholdt gammasonde.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navnet og adressen til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som det er gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdateringer av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP som er presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

Det skal sendes inn en oppdatert RMP:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som følge av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendingen av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

Ytre eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lymphoseek 50 mikrogram, preparasjonssett til radioaktive legemidler
tilmanocept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 50 mikrogram tilmanocept

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Trehalose, dihydrat

Glycin (E640)

Natriumaskorbat (E301)

Tinn(II)klorid-dihydrat

Natriumhydroksid (E524)

Saltsyre, fortynnet (E507)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Preparasjonssett til radioaktive legemidler
5 glass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Denne pakningen inneholder instruksjoner om rekonstituering og radioaktiv merking av legemidlet.

Til injeksjon etter radioaktiv merking.

Intradermal, subkutan, intratumoral eller peritumoral bruk etter merking med
natriumpertechnetat(^{99m}Tc).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

Den radioaktivt merkede oppløsningen kan brukes i 6 timer hvis den oppbevares ved høyst 25 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar glasset i ytterkartongen for å beskytte det mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/955/001 5 glass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på glasset

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lymphoseek 50 mikrogram, preparasjonssett til radioaktive legemidler tilmanoept

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til injeksjon etter radioaktiv merking med natriumpertechnetat(^{99m}Tc)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Hetteglasset inneholder et overskudd av legemidlet.

Navidea

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Skjermingsetikett som påføres etter merkingen

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lymphoseek 50 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
technetium(^{99m}Tc)-tilmanocept

Intradermal, subkutan, intratumoral eller peritumoral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til injeksjon

3. UTLØPSDATO

Brukes innen 6 timer etter radioaktiv merking.

EXP: _____ klokkeslett/dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Total aktivitet: _____ MBq

Totalvolum: _____ ml

Kalibreringstid: _____ klokkeslett/dato

6. ANNET

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Hetteglasset inneholder et overskudd av legemidlet.



B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lymphoseek 50 mikrogram, preparasjonssett til radioaktive legemidler tilmanocept

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt nukleærmedisineren som har tilsyn med behandlingen.
- Kontakt nukleærmedisineren dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lymphoseek er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før bruk av Lymphoseek
3. Hvordan du bruker Lymphoseek
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lymphoseek
6. Innholdet i pakken og ytterligere informasjon

1. Hva Lymphoseek er og hva det brukes mot

Dette legemidlet er bare til bruk ved diagnostiske formål hos voksne. Dette betyr at det brukes ved brystkreft, melanom eller kreft i munnhulen for å skaffe opplysninger om sykdommen din. Det er ikke en behandling mot sykdommen.

Før bruk blandes pulveret i glasset som inneholder virkestoffet tilmanocept, med et annet legemiddel som heter natriumpertechetat (inneholder ^{99m}Tc), for å lage en forbindelse som heter technetium(^{99m}Tc)-tilmanocept.

Siden technetium(^{99m}Tc)-tilmanocept er litt radioaktivt, kan det gjøre deler av kroppen synlige for leger når de undersøker om kreften har spredd seg til steder som kalles lymfeknuter og finnes nær svulster. Lymfeknutene som er nærmest svulsten kalles vaktpost-lymfeknuter. Dersom kreftcellene sprer seg, er det mest sannsynlig at de sprer seg til disse lymfeknutene. Når Lymphoseek har funnet vaktpostlymfeknutene, kan de fjernes og sjekkes for å se om det er kreftceller i dem. Lymphoseek finner lymfeknutene og kan registrere dem med et spesielt kamera eller en detektor.

Bruk av Lymphoseek innebærer at du blir utsatt for små mengder radioaktivitet. Legen din og nukleærmedisineren har kommet til at den kliniske nytten du vil ha av prosedyren med det radioaktive legemidlet, er større enn risikoen ved strålingen.

2. Hva du må vite før bruk av Lymphoseek

Bruk ikke Lymphoseek

Dersom du er allergisk overfor tilmanocept eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller noen av innholdsstoffene i det radioaktivt merkede legemidlet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med nukleærmedisineren før du får Lymphoseek:

- hvis du har opplevd tegn på allergiske reaksjoner (listet opp i avsnitt 4) etter tidligere bruk av Lymphoseek
- hvis du har nyre- eller leverproblemer (nyre- eller leversykdom)

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke til bruk for barn eller unge under 18 år fordi det ikke er studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Lymphoseek

Rådfør deg med nukleærmedisineren dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og urtemedisiner.

Graviditet og amming

Rådfør deg med nukleærmedisineren før du får dette legemidlet hvis du er gravid eller ammer, tror du er gravid eller planlegger å bli gravid.

Du må informere nukleærmedisineren før du får Lymphoseek hvis det er en mulighet for at du kan være gravid, hvis menstruasjonen din har uteblitt eller hvis du ammer.

Hvis du er i tvil, er det viktig å snakke med nukleærmedisineren som har tilsyn med behandlingen.

Hvis du er gravid, vil nukleærmedisineren bare bruke Lymphoseek under graviditeten hvis det forventes at nytten vil oppveie risikoen.

Hvis du ammer, må du kaste morsmelk fra de siste 24 timer etter at du har fått Lymphoseek. Spør nukleærmedisineren når du kan begynne å amme igjen.

Kjøring og bruk av maskiner

Det regnes for å være usannsynlig at Lymphoseek vil påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Legen din og nukleærmedisineren vil fortelle deg når det er trygt å kjøre bil etter operasjonen.

Lymphoseek inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose. Det vil si at det er praktisk talt 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker Lymphoseek

Kun til bruk i sykehus.

Det er strenge lover for bruk, håndtering og kasting av radioaktive legemidler. Lymphoseek vil bare bli brukt i spesielt kontrollerte områder. Dette legemidlet vil bare bli håndtert og gitt til deg av personer som er lært opp til å bruke det trygt. Disse personene vil være ekstra nøye med å bruke dette legemidlet sikkert og vil holde deg informert om hva de gjør.

Nukleærmedisineren som har tilsyn med behandlingen, vil bestemme hvor mye technetium Tc 99m som skal brukes i ditt tilfelle. Det vil være den minste mengden som trengs for å få den ønskede informasjonen.

Mengden som anbefales å gis til en voksen, er vanligvis fra 18,5 til 74 MBq (megabecquerel, enheten som brukes til å måle radioaktivitet).

Dosen kan deles opp i mindre mengder. Dette betyr at legen kan sette mer enn én injeksjon i området rundt svulsten.

Før du får Lymphoseek må du:

- følge instruksjonene fra legen din eller nukleærmedisineren

Administrering av Lymphoseek og gjennomføring av behandlingen

Lymphoseek sprøytes inn under huden, under brystvorten eller i eller rundt svulsten. Stedet kommer an på svulsttypen.

Lymphoseek blir gitt enten dagen før operasjonen eller samme dag.

Varigheten av behandlingen

Nukleærmedisineren din kan fortelle deg hvor lenge behandlingen vanligvis varer.

Nukleærmedisineren bruker et spesielt kamera for å finne Lymphoseek. Kirurgen bruker bildene som blir tatt, til å se hvor vaktpostlymfeknutene befinner seg. Kirurgen vil også bruke en maskin som finner ^{99m}Tc -delen av legemidlet. ^{99m}Tc viser legen hvor vaktpostlymfeknutene befinner seg.

Når kirurgen finner vaktpostlymfeknuten, blir den operert bort. Hvis det er mer enn én vaktpostlymfeknute, blir disse også fjernet. Så blir vaktpostlymfeknutene undersøkt for å se om kreftcellene har spredd seg til dem.

Hva du må gjøre etter at du har fått Lymphoseek

Nukleærmedisineren vil informere deg hvis du trenger å ta noen spesielle forholdsregler etter å ha fått dette legemidlet. Kontakt lege hvis det er noe du lurer på.

Hvis du har fått for mye Lymphoseek

Overdose er usannsynlig fordi du vil få en individuelt tilmålt mengde av Lymphoseek som er sjekket nøye av legen som har tilsyn med behandlingen. Men hvis det skulle oppstå en overdose, vil du få passende behandling.

Spør nukleærmedisineren som har tilsyn med behandlingen dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- irritasjon eller smerter der du får injeksjonen (blant annet brystet og huden)
- sårsmarter, såret åpner seg, væskeansamling på operasjonsstedet
- kvalme eller svimmelhet
- uklart syn
- talevansker
- hodepine
- høy puls
- hyppig eller påtrengende behov for vannlating
- varmfølelse, prikkende eller kilende følelse, eller smerter i armer eller bein, skulder, nakken eller kjeven
- rødme
- for mye kalsium i blodet

Dette radioaktive legemidlet vil avgi en så lav mengde ioniserende stråling at det er forbundet med minimal risiko for kreft og arvelige misdannelser.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier hvis du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V**. Ved å melde fra om bivirkninger, bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lymphoseek

Du vil ikke ha behov for å oppbevare dette legemidlet. Spesialisten har ansvar for å oppbevare dette legemidlet på et passende sted. Radioaktive legemidler oppbevares i samsvar med nasjonale forskrifter for radioaktive stoffer.

Opplysningene nedenfor er bare til bruk for spesialister.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevar glasset i ytterkartongen for å beskytte det mot lys.

Den radioaktivt merkede oppløsningen er holdbar i 6 timer ved høyst 25 °C.

Det radioaktivt merkede legemidlet er en klar, fargeløs oppløsning uten synlige partikler. Må ikke brukes hvis det er synlige partikler og/eller misfarging.

Radiofarmaka må destrueres i overensstemmelse med nasjonale forskrifter om radioaktive stoffer. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lymphoseek

- Virkestoffet er tilmanocept. Hvert glass inneholder 50 mikrogram tilmanocept.
- Andre innholdsstoffer er trehalosedihydrat, glycin (E640), natriumskorbat (E301), tinn(II)klorid-dihydrat, natriumhydroksid (E524) og saltsyre, fortynnet (E507).

Hvordan Lymphoseek ser ut og innholdet av pakningen

Før bruk blandes pulveret i glasset med et annet legemiddel som heter natriumpertechnetat, for å lage et stoff som heter technetium(^{99m}Tc)-tilmanocept.

Pakningsstørrelser

Hetteglassene leveres i en eske som inneholder 5 glass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Den komplette preparatomtalen for Lymphoseek kan rives av i enden av det trykte vedlegget i legemiddelpakningen for å gi helsepersonell ytterligere vitenskapelige og praktiske opplysninger om administrering og bruk av dette radioaktive legemidlet.

Se preparatomtalen [preparatomtalen skal være vedlagt i esken].