

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lymphoseek 50 microgrammes, trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 50 microgrammes de tilmanocept.
Le radionucléide n'est pas inclus dans la trousse.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique.

Le flacon contient une poudre lyophilisée stérile, non pyrogène, de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est uniquement à usage diagnostique.

Lymphoseek radiomarqué est indiqué pour l'imagerie et la détection peropératoire des ganglions sentinelles drainant une tumeur primaire chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein, d'un mélanome ou d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale.

L'imagerie externe et l'évaluation peropératoire peuvent être effectuées à l'aide d'un appareil de détection des rayonnements gamma.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament est réservé uniquement à l'usage hospitalier .

Le médicament doit être administré uniquement par des professionnels de santé spécialisés dans la réalisation et l'interprétation des procédures de cartographie des ganglions sentinelles.

Posologie

La dose recommandée est de 50 microgrammes de tilmanocept radiomarqué au technétium (^{99m}Tc) à 18,5 MBq pour une intervention chirurgicale exécutée le jour même ou à 74 MBq pour une intervention chirurgicale exécutée le lendemain. La dose de 50 microgrammes ne doit pas être ajustée en fonction des différences pondérales. La quantité totale d'injection ne doit pas dépasser 50 microgrammes de tilmanocept, avec une radioactivité totale maximale de 74 MBq) par dose.

Le délai minimum recommandé pour l'imagerie est de 15 minutes après l'injection. La cartographie lymphatique peropératoire peut débuter dès 15 minutes après l'injection.

Les patients dont l'intervention chirurgicale est programmée le jour de l'injection recevront 18,5 MBq de produit radiomarqué au technétium (^{99m}Tc). L'administration doit être effectuée dans un délai de 15 heures avant l'heure programmée de l'intervention chirurgicale et de la détection peropératoire.

Les patients dont l'intervention chirurgicale est programmée le lendemain de l'injection recevront 74 MBq de produit radiomarqué au technétium (^{99m}Tc). L'administration doit être effectuée dans un délai de 30 heures avant l'heure programmée de l'intervention chirurgicale et de la détection peropératoire.

Populations particulières

Insuffisance hépatique ou rénale

Il convient d'évaluer attentivement l'activité à administrer car la dose effective reçue peut être plus élevée chez ces patients. La dose de rayonnement reçue par le patient ne devrait pas dépasser 2,28 mSv même si la dose de 74 MBq n'a pas du tout été éliminée.

Aucune étude étendue de détermination et d'ajustement de la dose chez des populations normales et particulières n'a été effectuée avec ce médicament. La pharmacocinétique du tilmanocept technétié (^{99m}Tc) chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée (voir rubrique 5.2).

Population âgée

Les patients âgés de 65 ans et plus (32 %) ont été évalués dans des études cliniques; aucun problème de sécurité n'a été identifié. Aucune adaptation posologique n'est recommandée sur la base de l'âge.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lymphoseek chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament doit être radiomarqué avant administration au patient. Le produit radiomarqué est une solution limpide et incolore sans particules visibles.

Suite au radiomarquage, l'administration peut se faire par injection intradermique, sous-cutanée, intratumorale ou péri-tumorale.

Pour le mélanome, l'administration est intradermique par une injection unique ou par injections multiples séparées.

Pour le cancer du sein, l'administration est intradermique, sous-aréolaire (injection unique ou injections multiples séparées) ou péri-tumorale (injections multiples séparées).

Pour le carcinome épidermoïde de la cavité buccale, l'administration est péri-tumorale (injections multiples séparées).

Chaque flacon de 50 microgrammes contient un surremplissage de produit afin de s'assurer que 50 microgrammes de tilmanocept puissent être délivrés. Cependant, il est nécessaire de préparer le flacon selon les indications et d'utiliser une partie aliquote de 50 microgrammes en tant que dose unique par patient.

Le volume de chaque injection ne doit pas dépasser 0,5 mL ou être inférieur à 0,1 mL. Le volume d'injection total ne doit pas être supérieur à 1,0 mL et être inférieur à 0,1 mL. Des volumes de dilution du produit supérieurs à 1,0 mL pourraient avoir une incidence sur la distribution *in vivo* de Lymphoseek.

Les instructions pour la préparation et le contrôle de la pureté radiochimique du produit radiopharmaceutique sont précisées dans la rubrique 12.

Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'un des composants du produit radiomarqué.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Possibilité de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques

La possibilité d'hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes graves, potentiellement mortelles ou fatales, doit toujours être envisagée.

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du médicament doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Bénéfice individuel/justification des risques

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de rayonnements possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique recherchée.

Insuffisance hépatique et rénale

Il convient d'évaluer attentivement le rapport bénéfice-risque chez ces patients, car une exposition accrue aux rayonnements est possible. La dose de rayonnement estimée reçue par le patient ne devrait pas dépasser 2,28 mSv même si la dose de 74 MBq n'a pas du tout été éliminée (voir rubrique 4.2).

Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition aux rayonnements ionisants.

Mises en garde particulières

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose et par conséquent est considéré comme exempt de sodium.

Pour les précautions liées aux risques environnementaux, voir la rubrique 6.6.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le fait d'ajouter à Lymphoseek des volumes très importants de traceurs ou d'autres produits d'injection à proximité temporelle ou anatomique pourrait avoir une incidence sur la distribution *in vivo* de Lymphoseek. Des traceurs supplémentaires ne doivent pas être injectés dans les 30 minutes qui suivent l'administration de Lymphoseek.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques chez la femme en âge de procréer, il est important de déterminer si la femme est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans l'incertitude quant à une éventuelle grossesse, (absence de règles, règles irrégulières, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (le cas échéant) doivent être envisagées.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Lymphoseek chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée chez l'animal, et on ne sait pas si Lymphoseek peut être préjudiciable au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. Seuls les examens impératifs doivent donc être réalisés pendant la grossesse, si le bénéfice attendu excède largement le risque encouru par la mère et le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) est excrété dans le lait maternel.

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme qui allaite, il faut envisager de retarder l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement ou s'assurer, dans le cas contraire, que le produit radiopharmaceutique le plus approprié a été choisi, compte tenu du passage de la radioactivité dans le lait. Si l'administration est considérée comme indispensable, l'allaitement maternel doit être interrompu pendant 24 heures et le lait tiré doit être éliminé.

Fertilité

Lymphoseek n'a pas fait l'objet d'études de fertilité chez l'animal.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lymphoseek n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les essais cliniques portant sur 553 patients, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les suivants:

- irritation au site d'injection (0,7%; 4 patients sur 553)
- douleur au site d'injection (0,2%; 1 patient sur 553)

Les autres effets indésirables étaient peu fréquents, d'une sévérité légère et de courte durée.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les études cliniques ont évalué l'incidence des effets indésirables mentionnés ci-dessous chez 553 sujets âgés de 18 ans et plus ayant été traités par Lymphoseek. Ces effets indésirables étaient liés temporellement à l'administration de Lymphoseek et pouvaient être causés par d'autres médicaments administrés aux patients ou aux procédures chirurgicales.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont mentionnés ci-dessous par classes de fréquences selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque classe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent: Hypercalcémie
Affections du système nerveux	Peu fréquent: Aphasie, vertiges, maux de tête, paresthésie
Affections oculaires	Peu fréquent: Vision trouble
Affections cardiaques	Peu fréquent: Tachycardie sinusale
Affections vasculaires	Peu fréquent: Bouffées vasomotrices
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent: Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent: Irritation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent: Douleurs au niveau des extrémités, douleurs musculo-squelettiques, douleurs cervicales, douleurs dans la mâchoire
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent: Impériosité mictionnelle, pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent: Douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent: Irritation au site d'injection, douleur au site d'injection, sensation de chaleur
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent: Douleur au site d'incision, sérome, déhiscence de plaie

L'exposition aux rayonnements ionisants peut entraîner le développement de cancers et d'anomalies héréditaires. Comme la dose efficace pour un adulte (70 kg) est de 1,32 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 74 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

La quantité totale d'injection ne doit pas dépasser 50 microgrammes de tilmanocept, avec une radioactivité totale maximale de 74 MBq par dose. Des surdosages chroniques ou aigus sont peu susceptibles de se produire, étant donné la quantité totale d'injection.

Il n'a pas été observé de conséquences cliniques à une dose 3,7 fois la dose recommandée de Lymphoseek chez l'homme, ou à une dose 390 fois l'exposition humaine anticipée au tilmanocept chez l'animal.

En cas d'administration d'un surdosage de rayonnements avec tilmanocept, la dose absorbée par le patient doit être réduite en favorisant autant que possible l'élimination du radionucléide par une augmentation de la fréquence des mictions ou par une diurèse forcée et une vidange fréquente de la vessie.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, détection des tumeurs, Code ATC: V09IA09.

Mécanisme d'action

Lymphoseek est un produit radiopharmaceutique ciblant les récepteurs qui est conçu pour se déplacer rapidement dans les vaisseaux lymphatiques. Il cible biologiquement, s'accumule, est retenu dans les ganglions lymphatiques drainants (ganglions sentinelles) primaires et fortement prédictifs. La substance, le tilmanocept, se lie spécifiquement aux récepteurs de liaison du mannose (CD206) situés à la surface des

macrophages et des cellules dendritiques. Les macrophages sont présents en concentrations élevées dans les ganglions lymphatiques.

Le tilmanocept est une macromolécule constituée de plusieurs unités d'acide diéthylènetriaminopentaacétique (DTPA) et de mannose, chacune synthétiquement reliée à un squelette de dextran de 10 kDa. Le mannose agit comme substrat du récepteur, et le DTPA sert d'agent chélatant pour le marquage au technétium (^{99m}Tc). Le diamètre moyen du tilmanocept est de 7 nm et cette faible taille moléculaire favorise les déplacements dans les canaux lymphatiques, résultant en une clairance rapide et cohérente au site d'injection.

Suite à la reconstitution et à l'étiquetage, Lymphoseek est destiné à être injecté à proximité immédiate de la tumeur et utilisé dans l'imagerie de détection préopératoire des rayonnements gamma conjointement avec une gamma-caméra fixe (scintigraphie), une tomographie d'émission monophotonique (TEMP), ou une TEMP/tomographie assistée par ordinateur (TEMP/TAO), et/ou en peropératoire conjointement avec une sonde de détection gamma pour localiser les ganglions sentinelles dans les canaux lymphatiques drainant la tumeur.

Dans les études *in vitro*, le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) a montré une liaison étroite spécifique aux récepteurs humains CD206 avec une affinité de liaison primaire de $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. Dans les études cliniques de phase I, approximativement 0,5 à 1,8 % de la dose est accumulée dans les ganglions lymphatiques drainants par le biais de cette liaison spécifique après 30 minutes. La liaison du tilmanocept technétié (^{99m}Tc) est indépendante du type ou de la sévérité de la tumeur.

Efficacité clinique

Dans les études cliniques de phase III, le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) était détectable dans les ganglions sentinelles en 10 minutes. Dans l'analyse par imagerie externe gamma, il a été démontré que le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) lié est retenu dans les mêmes ganglions lymphatiques drainants pendant jusqu'à 30 heures. Une lymphoscintigraphie préopératoire a été effectuée chez 100 % de patients atteints d'un mélanome, 100 % de patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, et 82 % de patientes atteintes d'un cancer du sein. Le taux global de concordance entre la localisation des ganglions lymphatiques (déterminée par détection de la radioactivité) par lymphoscintigraphie préopératoire et l'étude peropératoire des ganglions lymphatiques était de 97,8 % pour l'ensemble des patients.

Dans les études cliniques de phase III chez des patientes atteintes d'un cancer du sein dont la cartographie a été réalisée avec le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) et le colorant bleu vital, le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) a localisé chez 99,91 % des patientes une moyenne de 2,08 ganglions sentinelles par patient par des méta-analyses à effets fixes. Ces taux étaient significativement supérieurs ($p < 0,0001$) par rapport à une méta-analyse à effets aléatoires des taux de localisation issus des publications de la littérature, des agents colloïdaux de cartographie lymphatique, telle qu'utilisée dans la pratique clinique en Europe. Dans une méta-analyse à effets fixes de deux études de phase III, le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) a localisé 99,99 % des ganglions lymphatiques excisés colorés en bleu par un colorant bleu vital (concordance). Alternativement, le colorant bleu vital a localisé 66,96 % des ganglions lymphatiques excisés détectés par le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) (concordance inverse).

Dans les études cliniques de phase III chez des patients atteints d'un mélanome dont la cartographie a été réalisée avec le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) et le colorant bleu vital, le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) a localisé chez 99,89% des patientes une moyenne de 2,30 ganglions sentinelles par patient par des méta-analyses à effets fixes. Ces taux étaient significativement supérieurs ($p < 0,0001$) par rapport à une méta-analyse à effets aléatoires des taux de localisation issus des publications de la littérature, des agents colloïdaux de cartographie lymphatique, telle qu'utilisée dans la pratique clinique en Europe. Dans une méta-analyse à effets fixes de deux études de phase III, le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) a localisé 99,99 % des ganglions lymphatiques excisés colorés en bleu par un colorant bleu vital (concordance). Alternativement, le colorant bleu vital a localisé 63,50% des ganglions lymphatiques excisés détectés par le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) (concordance inverse).

Dans une étude clinique de phase III chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde endobuccal ou cutané, le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) a localisé les ganglions sentinelles chez 97,59 % des patients ayant

subi une évaluation des ganglions lymphatiques. En ce qui concerne le stade pathologique de la collecte des ganglions lymphatiques à partir d'une dissection complète des ganglions lymphatiques, le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) a localisé correctement les ganglions sentinelles prédictifs de la présence de tumeurs métastatiques chez 38 patients sur 39, pour un taux de faux négatifs de 2,56 %. La précision globale du tilmanocept technétié (^{99m}Tc) pour l'identification des patients vrais positifs et vrais négatifs en ce qui concerne la pathologie dans les ganglions lymphatiques localisés était de 98,80 %.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lymphoseek dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour la visualisation du drainage lymphatique des tumeurs malignes solides à des fins de diagnostic (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation dans la population pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Deux essais cliniques de phase I chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et une étude de phase I chez des patients atteints d'un mélanome ont été réalisés. L'un des objectifs de ces études était l'évaluation radiopharmaceutique de Lymphoseek.

Distribution

Dans une étude de phase I chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, Lymphoseek, aux trois doses testées (4, 20, et 100 microgrammes) a montré une clairance rapide au site d'injection (constantes de taux d'élimination comprises entre 0,222/h et 0,278/h). L'assimilation du tilmanocept technétié (^{99m}Tc) dans le ganglion sentinelle primaire a augmenté de façon dépendante de la dose ($p = 0,009$): L'injection de Lymphoseek en une dose de 4, 20, et 100 microgrammes a produit des taux de ganglion sentinelle primaire (L_{GS}) de $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol, et $10,58 \pm 8,43$ pmol de tilmanocept technétié (^{99m}Tc), respectivement. Le pourcentage de dose injectée ayant atteint le ganglion sentinelle primaire (% ID_{GS}) était de $0,05 \% \pm 0,10 \%$, $0,52 \% \pm 0,38 \%$, $0,21 \% \pm 0,17 \%$ dans les groupes de dose de 4, 20, et 100 microgrammes de Lymphoseek, respectivement. Le pourcentage plasmatique % ID par gramme pour deux doses a atteint un pic après 4 heures; les valeurs moyennes pour les doses de 4 et 100 microgrammes étaient de $0,0090 \%/\text{g} \pm 0,0048 \%/\text{g}$ et de $0,0039 \%/\text{g} \pm 0,0046 \%/\text{g}$, respectivement. La dose de 20 microgrammes a atteint un pic après 2,5 heures avec un % ID/g moyen de $0,0023 \%/\text{g} \pm 0,0005 \%/\text{g}$.

Dans la seconde étude de phase I chez des patientes atteintes d'un cancer du sein auxquelles ont été injectés 20 microgrammes de Lymphoseek, la constante moyenne de taux d'élimination du tilmanocept technétié (^{99m}Tc) était de 0,299/h et la demi-vie du médicament au site d'injection était de 2,6 h. Le % ID_{GS} était de $1,68 \% \pm 1,22 \%$ dans le groupe ayant reçu une injection 3 heures avant l'intervention chirurgicale et de $1,81 \% \pm 2,19 \%$ dans le groupe ayant reçu une injection de Lymphoseek 16 heures avant l'intervention chirurgicale.

Dans l'étude de phase I chez des patients atteints d'un mélanome, Lymphoseek, aux trois doses testées (20, 100, et 200 microgrammes) a présenté une clairance au site d'injection avec des constantes de taux d'élimination comprises entre 0,227/h et 0,396/h, résultant en une demi-vie du médicament au site d'injection de 1,75 à 3,05 h). L'assimilation du tilmanocept technétié (^{99m}Tc) dans le ganglion sentinelle primaire a augmenté de façon dépendante de la dose: L'injection de Lymphoseek aux doses de 20, 100, et 200 microgrammes a produit des valeurs L_{GS} de $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol, et $58,2 \pm 41,2$ pmol de tilmanocept technétié (^{99m}Tc), respectivement. Le % ID_{GS} mesuré dans le ganglion lymphatique primaire était de 0,50 % pour la dose de 20 microgrammes, 0,35 % pour la dose de 100 microgrammes, 0,58 % pour la dose de 200 microgrammes de Lymphoseek. Le pourcentage plasmatique % ID par gramme pour deux doses a atteint un pic après 15 minutes; les valeurs moyennes pour les doses de 20 et 200 microgrammes étaient de $0,0104 \%/\text{g} \pm 0,0135 \%/\text{g}$ et de $0,0065 \%/\text{g} \pm 0,0082 \%/\text{g}$, respectivement. La dose de 100 microgrammes a atteint un pic après 1 et 2 heures avec un % ID/g moyen de $0,0018 \%/\text{g} \pm 0,001 \%/\text{g}$ à chaque point de mesure.

Élimination

Le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) est éliminé essentiellement par les reins. Le métabolisme du tilmanocept technétié (^{99m}Tc) n'a pas été étudié expérimentalement. Le tilmanocept peut être métabolisé dans le foie pour produire les molécules qui le composent, à savoir le dextran (qui est excrété par les reins et/ou métabolisé en glucose), le mannose (un sucre endogène) et l'acide diéthylènetriaminepentaacétique (qui est excrété par les reins). Comme avec tous les métabolites généraux, en particulier ceux dans lesquels le foie joue un rôle important d'élimination, une élimination du tilmanocept technétié (^{99m}Tc) par la voie biliaire est également susceptible de se produire.

Le % ID pour le foie, les reins et la vessie, tel que calculé à partir de l'ensemble des examens corporels de patientes atteintes d'un cancer du sein, était inférieur à 2,6 % 1, 2,5 et 12 heures après l'administration (toutes doses confondues). Les % ID pour le foie, les reins et la vessie, tel que calculés à partir de l'ensemble des examens corporels de patients atteints d'un mélanome, étaient compris entre 1,1 % et 3,1 % 1 heure après l'administration, et tous ont diminué à moins de 1 % 12 heures après l'administration.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique et répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Tréhalose dihydraté
Glycine (E640)
Ascorbate de sodium (E301)
Chlorure stanneux dihydraté (E512)
Hydroxyde de sodium (E524)
Acide chlorhydrique dilué (E507)

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6 et dans la rubrique 12.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert

18 mois.

Après radiomarquage

6 heures. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C en utilisant une protection appropriée contre les rayonnements.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après radiomarquage, voir la rubrique 6.3.

La conservation des médicaments radiopharmaceutiques doit s'effectuer conformément à la réglementation nationale relative aux substances radioactives.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I de 8 mL fermé par un bouchon en caoutchouc butylique et scellé par une capsule amovible. Chaque flacon contient 50 microgrammes de tilmanocept.

Boîtes de 1 et 5 flacons.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générale

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans un service agréé. Leur réception, conservation, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Le contenu du flacon est destiné à être utilisé uniquement pour la préparation et le radiomarquage de Lymphoseek et ne doit pas être administré directement au patient sans avoir été d'abord soumis à la procédure de radiomarquage. Chaque flacon de 50 microgrammes contient un surremplissage de produit afin de s'assurer que 50 microgrammes de tilmanocept puissent être délivrés. Cependant, il est nécessaire de préparer le flacon selon les indications et d'utiliser une partie aliquote de 50 microgrammes en tant que dose unique par patient; tout matériau résiduel doit être jeté après reconstitution et utilisation, voir rubrique 12.

Pour les instructions concernant la reconstitution et le radiomarquage du médicament avant administration, voir la rubrique 12. Le produit radiomarqué est une solution limpide et incolore sans particules visibles.

Si à un moment quelconque lors de la préparation de ce médicament, l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et d'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

Avant la préparation extemporanée, le contenu de la trousse n'est pas radioactif. Cependant, après l'ajout du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, les mesures de protection appropriées de la préparation finale doivent être maintenues.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par l'urine, les vomissements, etc. Des mesures de protection contre les rayonnements doivent donc être prises, conformément aux réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Navidea Biopharmaceuticals Europe Ltd.
Kilminion South
Ballinroad
Dungarvan

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 19 novembre 2014
Date du dernier renouvellement: 16 septembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11. DOSIMÉTRIE

Le technétium (^{99m}Tc) est produit au moyen d'un générateur ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) et décroît en émettant un rayonnement gamma d'une énergie moyenne de 140 keV et une demi-vie de 6,02 heures pour donner du technétium (^{99}Tc) qui, en raison de sa longue demi-vie de $2,13 \times 10^5$ ans peut être considéré comme quasi-stable.

L'estimation de la dose de rayonnement pour un certain nombre d'organes est basée sur l'homme de référence et les valeurs S selon la Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD), et a été calculée à partir de données biologiques de fixation aux organes et de clairance sanguine.

Les doses de rayonnement reçues par les organes et les tissus d'un patient moyen (70 kg) par MBq de Lymphoseek radiomarqué sont indiquées dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1. Estimation de la dose absorbée de Lymphoseek chez les patientes atteintes d'un cancer du sein^a

Estimation de la dose de rayonnement absorbée pour le cancer du sein, mGy/MBq	
Organe cible	Adultes
cerveau	0,0002
sein (site d'injection)	0,0897
paroi de la vésicule biliaire	0,0019
paroi du gros intestin inférieur	0,0007
intestin grêle	0,0005
estomac	0,0010
paroi du gros intestin supérieur	0,0007
reins	0,0101
foie	0,0018
poumons	0,0020
muscle	0,0005
ovaires	0,0101
moelle osseuse rouge	0,0007
os	0,0010
rate	0,0015
testicules	0,0027
thymus	0,0063
thyroïde	0,0048

vessie	0,0032
ensemble du corps (sang) ^b	0,0011
Dose efficace (E) (hommes, mSv/MBq)	0,01600
Dose efficace (E) (femmes, mSv/MBq)	0,01785

^a Calculée à partir de données issues de 18 patientes atteintes d'un cancer du sein ayant reçu quatre injections péri-tumorales de 4, 20, et 100 microgrammes de Lymphoseek.

^b Le sang représente une exposition de l'ensemble du corps distincte de mesures indépendantes sur d'autres organes et tissus.

Tableau 2. Estimation de la dose absorbée de Lymphoseek chez les patients atteints d'un mélanome^a

Estimation de la dose de rayonnement absorbée pour le mélanome, mGy/MBq	
Organe cible	Adultes atteints d'un mélanome
cerveau	0,0050
sein (site d'injection)	0,0427
paroi de la vésicule biliaire	0,0038
paroi du gros intestin inférieur	0,0031
intestin grêle	0,0032
estomac	0,0030
paroi du gros intestin supérieur	0,0031
reins	0,0150
foie	0,0050
poumons	0,0032
muscles	0,0024
ovaires	0,0162
moelle osseuse rouge	0,0027
os	0,0047
rate	0,0032
testicules	0,0056
thymus	0,0031
thyroïde	0,0025
vessie	0,0076
ensemble du corps (sang) ^b	0,0030
Dose efficace (E) (hommes, mSv/MBq)	0,01094
Dose efficace (E) (femmes, mSv/MBq)	0,01357

^a Calculée à partir de données issues de 18 patients atteints d'un mélanome ayant reçu quatre injections intradermiques de 20, 100, et 200 microgrammes de Lymphoseek..

^b Le sang représente une exposition de l'ensemble du corps distincte de mesures indépendantes sur d'autres organes et tissus.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Normes de radioprotection – manipulation du produit

Utiliser des gants imperméables, une protection efficace contre les rayonnements, et des mesures de sécurité appropriées lors de la manipulation de Lymphoseek afin d'éviter toute exposition inutile du patient, des travailleurs, du personnel clinique, et de toute autre personne aux rayonnements:

Les produits radiopharmaceutiques ne peuvent être utilisés que par des professionnels de santé qualifiés ayant suivi une formation spécifique et sachant utiliser et manipuler des radionucléides en toute sécurité et dont l'expérience et la formation ont été approuvées par les autorités gouvernementales compétentes pour délivrer les autorisations d'utiliser des radionucléides, ou sous le contrôle de tels professionnels de santé.

Prescriptions de radiomarquage du flacon contenant 50 microgrammes de poudre de tilmanocept marqué au technétium (^{99m}Tc)

Considérations générales

Les composants du flacon contenu dans la trousse sont stériles, non pyrogènes, et sont destinés exclusivement à être utilisés pour la préparation de Lymphoseek. Ne pas administrer les composants du flacon non préparé contenu dans la trousse directement à un patient.

Suivre les procédures aseptiques lors de la préparation et de l'administration.

Suivre les précautions de sécurité en matière de radioprotection appropriées lors de la préparation et de l'administration. Utiliser une protection contre les rayonnements pour Lymphoseek radiomarqué afin d'éviter toute exposition aux rayonnements.

Utiliser uniquement un éluat de générateur de technétium (^{99m}Tc) ayant été préalablement élué dans les 8 heures. Afin d'obtenir la meilleure pureté radiochimique, reconstituer avec un éluat de générateur de technétium (^{99m}Tc) fraîchement élué.

Les réactions de marquage par le technétium (^{99m}Tc) nécessitent le maintien de l'ion stanneux à l'état réduit. Une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium contenant des oxydants ne doit pas être utilisée pour la reconstitution du flacon de la trousse. Les flacons sont scellés sous azote; l'air ou l'oxygène est dangereux pour le contenu du flacon et le flacon ne doit donc pas être ouvert.

La solution injectable radiomarquée de Lymphoseek doit être utilisée dans les 6 heures après reconstitution. La dose doit contenir au moins le taux voulu de radioactivité (^{99m}Tc) pour une intervention chirurgicale exécutée le jour même (18,5 MBq) ou pour une intervention chirurgicale exécutée le lendemain (74 MBq) au moment de l'administration.

Détermination des volumes d'injection

Lymphoseek peut être administré à un patient par une injection unique ou par injections multiples. Avant la préparation, déterminer la technique d'injection prévue et le nombre d'injections qui sera utilisé pour un patient donné. Pour chaque injection, préparer une seringue distincte. En fonction du nombre de seringues d'injection prévu et du volume total d'injection prévu par patient, déterminer (à partir du tableau 3 ci-dessous) le volume de reconstitution du flacon de Lymphoseek radiomarqué.

Chaque flacon de Lymphoseek, après reconstitution et radiomarquage, devrait contenir 50 microgrammes de produit avec un surremplissage s'il est préparé selon les instructions et administré comme noté dans le tableau 3. Le surremplissage est de 12,5 microgrammes afin de permettre le test de pureté radiochimique et s'assurer que 50 µg de tilmanocept puissent être délivrés. Le contenu total du flacon ne doit pas être administré à un seul patient. Le produit radiomarqué doit être utilisé dans les 6 heures après sa préparation. Éliminer tout produit non utilisé.

Tableau 3. Injections de Lymphoseek par volume d'injection

Nombre d'injections désirées	Volume total à injecter	Volume total de reconstitution d'un flacon de Lymphoseek
1 injection de 0,1 mL	0,1 mL	0,125 mL
5 injections de 0,1 mL, ou 2 injections de 0,25 mL, ou 1 injection de 0,5 mL	0,5 mL	0,625 mL
5 injections de 0,2 mL, ou 4 injections de 0,25 mL, ou	1,0 mL	1,25 mL

2 injections de 0,5 mL		
------------------------	--	--

Méthode de préparation

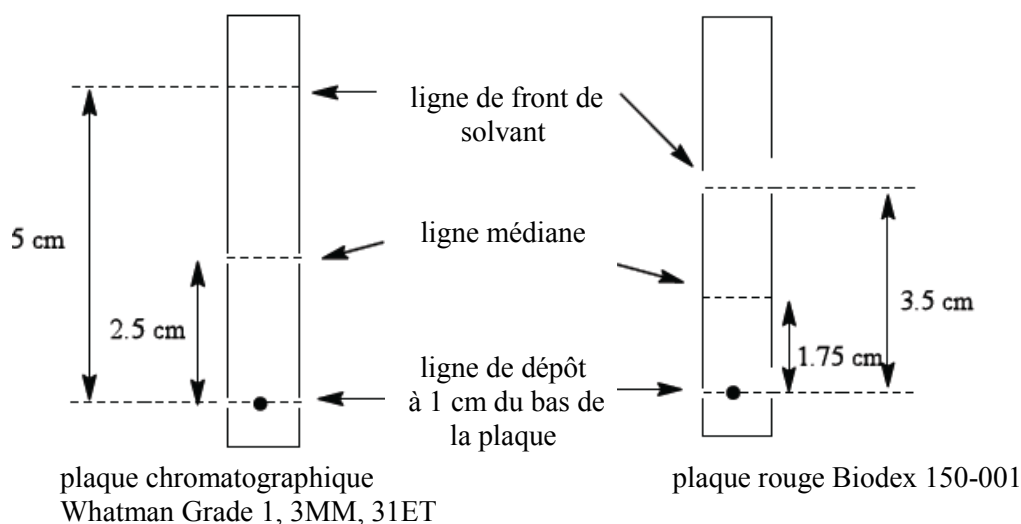
La préparation de la solution injectable de Lymphoseek radiomarqué de la trousse est réalisée selon les procédures aseptiques suivantes:

- a. Avant radiomarquage, vérifier que le flacon contenant la poudre de tilmanocept n'est pas endommagé. Ne pas utiliser si l'intégrité du flacon est compromise.
- b. Pour le radiomarquage, utiliser une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium à partir d'un générateur de technétium (^{99m}Tc) dans les 8 heures après son élution.
- c. Ne pas ouvrir le flacon contenant la poudre de tilmanocept avant ou pendant le radiomarquage.
- d. À l'aide d'une seringue stérile, prélever de façon aseptique approximativement 23,1 MBq ou 92,5 MBq d'une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium dans un volume d'environ 0,125 mL (pour un volume de reconstitution du flacon de 0,125 mL) ou bien d'environ 0,5 mL (pour un volume de reconstitution du flacon de 0,625 mL ou 1,25 mL). Contrôler l'activité du technétium (^{99m}Tc) de la seringue à l'aide d'un activimètre.
- e. Avant radiomarquage, inscrire sur l'étiquette pour flacon de produit radioactif la quantité de radioactivité, le volume de reconstitution du flacon, la date et l'heure du contrôle, le délai de péremption et le numéro de lot et coller la sur le flacon contenant la poudre de tilmanocept. Placer le flacon dans une protection contre les rayonnements et désinfecter le bouchon avec un tampon alcoolisé.
- f. Ajouter de façon aseptique une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (issue de l'étape d) ci-dessus) au flacon contenant la poudre de tilmanocept. Sans retirer l'aiguille, purger l'espace de tête. Ne pas ouvrir.
- g. Retirer l'aiguille, agiter doucement le flacon par rotations rapides pour en mélanger le contenu, puis laisser reposer à température ambiante pendant au moins 15 minutes.
- h. Le cas échéant, ajouter de façon aseptique une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) au produit radiomarqué dans le flacon contenant la poudre de tilmanocept de manière à porter le volume au volume de reconstitution du flacon de 0,125 mL, 0,625 mL, ou 1,25 mL avant de remplir la ou les seringues de la dose destinée au patient. Pour normaliser la pression, purger l'espace de tête.
- i. Contrôler la radioactivité totale du flacon radiomarqué à l'aide d'un activimètre. Inscrire la concentration d'activité du technétium (^{99m}Tc), le volume total, la date et l'heure du contrôle, le délai de péremption, et le numéro de lot sur l'étiquette pour protection fournie avec la trousse. Coller l'étiquette sur la protection.
- j. Déterminer la pureté radiochimique du produit radiomarqué comme décrit ci-dessous.
- k. Retirer le volume requis de produit radiomarqué à l'aide du nombre nécessaire de seringues. Contrôler la ou les seringues à l'aide d'un activimètre. Inscrire la quantité de radioactivité, la date et l'heure du contrôle, le volume et le délai de péremption (il ne doit pas dépasser 6 heures après la préparation) sur une étiquette pour seringue et la coller sur la ou les seringues.
- l. Conserver le produit radiomarqué dans une protection. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Utiliser dans le délai de péremption mentionné sur l'étiquette.

Détermination de la pureté radiochimique de Lymphoseek radiomarqué

Déterminer la pureté radiochimique de Lymphoseek radiomarqué par chromatographie instantanée sur couche mince (CICM) en utilisant du papier chromatographique de cellulose «Whatman Grade 1, 3MM, 31ET Chr» ou «Biodex 150-001 Red Strips» selon la méthode suivante:

- a. Tracer sur la plaque chromatographique, les lignes de dépôt, médiane et de front de solvant à l'aide d'un crayon, comme montré ci-dessous:



- Appliquer une petite goutte (3 à 10 microlitres) de produit radiomarqué au centre de la ligne de dépôt de la plaque chromatographique.
- Placer la plaque dans une chambre de chromatographie contenant 1 mL d'acétone en tant que solvant d'éluant. Laisser le solvant migrer jusqu'à la ligne de front de solvant (à 5 cm du bas de la plaque Whatman et à 3,5 cm du bas de la plaque Biodex). Retirer la plaque de la chambre, laisser sécher et couper la par la moitié. Procéder à un comptage de chaque moitié de la plaque à l'aide d'un appareil de comptage de la radioactivité (activimètre ou analyseur multicanaux).
- Calculer le pourcentage de pureté radiochimique (% PRC) comme suit:

$$\% \text{ PRC} = \frac{\text{comptage (activité) dans la moitié inférieure}}{\text{comptage (activité) dans la moitié inférieure} + \text{comptage (activité) dans la moitié supérieure}} \times 100$$

- Ne pas utiliser Lymphoseek radiomarqué si la pureté radiochimique est inférieure à 90 %.

Acquisition des images/cartographie des ganglions sentinelles

Applications chez les adultes atteints d'un cancer du sein, d'un mélanome ou d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale:

- Dans les études cliniques, les patients ont reçu Lymphoseek jusqu'à 30 heures avant l'intervention chirurgicale. Un compteur gamma portatif (représenté par une quelconque sonde de détection gamma portative) a été utilisé en peropératoire pour identifier le technétium (^{99m}Tc) permettant de localiser les ganglions sentinelles. Dans les études cliniques utilisant Lymphoseek, les investigateurs de l'étude ont employé une règle de seuil pour la localisation positive du technétium (^{99m}Tc) qui a été estimée en utilisant le comptage de la radioactivité de fond plus trois écarts types du taux de comptage moyen du bruit de fond (c'est-à-dire, la *règle des trois sigmas*, représentant une différence probable > 99,7 % par rapport au bruit de fond) [voir tableau 4]. Le comptage du bruit de fond a été généralement déterminé à partir de tissus distants d'au moins 20 centimètres du site d'injection.

Tableau 4. Exemple de seuil déterminé par la règle des trois sigmas

Comptage du bruit de fond ^a	Valeur du seuil à trois sigmas
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Moyenne de trois comptages à 2 secondes ou un comptage à 10 secondes

- Tous les agents de cartographie lymphatique utilisent des éléments du système lymphatique pour la distribution. L'imagerie et la détection des ganglions sentinelles avec Lymphoseek dépendent de son ciblage moléculaire spécifique et de la liaison aux cellules réticulo-endothéliales à l'intérieur des ganglions lymphatiques. La distorsion de l'architecture et de la fonction du système lymphatique sous-jacent suite à une intervention chirurgicale importante, à une exposition à des rayonnements, ou à une maladie métastatique peut entraîner une localisation moins bonne de Lymphoseek dans les ganglions lymphatiques. Sur la base des études cliniques, le taux de localisation (pourcentage de tous les patients présentant au moins un ganglion critique) et le degré de localisation (nombre moyen de ganglions critiques par patient) de Lymphoseek ne dépendent pas de la technique d'injection du produit radiopharmaceutique. L'utilisation de Lymphoseek est destinée à compléter la palpation, l'inspection visuelle, et d'autres procédures importantes pour la localisation des ganglions lymphatiques. La cartographie lymphatique peropératoire par détection des rayonnements gamma peut débuter dès 15 minutes après l'injection et dans un délai de 30 heures (pour une intervention chirurgicale exécutée le lendemain) après l'administration de Lymphoseek.
- Après injection de Lymphoseek, l'imagerie externe par détection des rayonnements gamma peut être réalisée. Le délai recommandé pour l'imagerie préopératoire est de 15 minutes après l'injection mais peut débuter dès 10 minutes. Les procédures efficaces d'imagerie préopératoire comprennent la scintigraphie par gamma camera planaire, la TEMP et la TEMP/TAO. Bien que ces procédures soient complémentaires d'une sonde gamma peropératoire, les images acquises de cette façon ne doivent pas être considérées comme un substitut à une sonde peropératoire efficace et complète par une sonde de détection gamma portative.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lymphoseek 50 microgrammes, trousse pour préparation radiopharmaceutique
tilmanocept

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient 50 microgrammes de tilmanocept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients:

Tréhalose dihydraté

Glycine (E640)

Ascorbate de sodium (E301)

Chlorure stanneux dihydraté

Hydroxyde de sodium (E524)

Acide chlorhydrique dilué (E507)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Trousse pour préparation radiopharmaceutique

1 flacon

5 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Les instructions concernant la reconstitution et le radiomarquage du produit sont incluses dans l'emballage.

Pour injection après radiomarquage.

Utilisation intradermique, sous-cutanée, intratumorale, ou péritumorale après radiomarquage par le pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

La solution radiomarquée peut être utilisée pendant 6 heures si elle est conservée à une température inférieure à 25 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/955/002 1 flacon
EU/1/14/955/001 5 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Étiquette pour flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lymphoseek 50 microgrammes, trousse pour préparation radiopharmaceutique
tilmanocept

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour injection après radiomarquage avec le sodium pertechnetate (^{99m}Tc).

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

4. NUMÉRO DU LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

Contient un surremplissage
Navidea

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Étiquette pour protection à appliquer après radiomarquage

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lymphoseek 50 microgrammes, solution injectable
tilmanocept technétié (^{99m}Tc)

Utilisation intradermique, sous-cutanée, intratumorale, ou péritumorale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour injection

3. DATE DE PÉREMPTION

Utiliser dans les 6 heures après le radiomarquage.

EXP: _____Heure/Date

4. NUMÉRO DU LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Activité totale: _____MBq

Volume total: _____mL

Étalonnage: _____Heure/Date

6. AUTRES

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Contient un surremplissage.



B. NOTICE

Notice: Information du patient

Lymphoseek 50 microgrammes, trousse pour préparation radiopharmaceutique tilmanocept

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, posez-les à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera votre procédure.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

- 1 Qu'est-ce que Lymphoseek et dans quel cas est-il utilisé
- 2 Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lymphoseek
- 3 Comment utiliser Lymphoseek
- 4 Quels sont les effets indésirables éventuels
- 5 Comment conserver Lymphoseek
- 6 Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lymphoseek et dans quel cas est-il utilisé

Ce médicament est uniquement à usage diagnostique chez l'adulte. Cela signifie qu'il est utilisé dans le traitement du cancer du sein, du mélanome ou des cancers de la cavité buccale pour aider à obtenir des informations sur votre maladie. Il ne s'agit pas d'un traitement de votre maladie.

Avant d'être utilisée, la poudre renfermée dans le flacon qui contient le tilmanocept est mélangée avec un médicament radioactif appelé pertechnétate (contenant du ^{99m}Tc) de sodium pour produire une substance appelée tilmanocept technétié (^{99m}Tc).

Le tilmanocept technétié (^{99m}Tc) contenant une petite quantité de radioactivité, il permet aux médecins de visualiser des parties du corps pendant l'examen afin de les aider à déterminer si le cancer s'est propagé à des «ganglions lymphatiques» qui sont localisés près des tumeurs. Les ganglions lymphatiques les plus proches de la tumeur sont appelés «ganglions sentinelles». Ces ganglions se situent là où les cellules cancéreuses sont les plus susceptibles de s'être propagées. Lorsque Lymphoseek a localisé les ganglions sentinelles, ils peuvent être retirés et soumis à un dépistage de la présence de cellules cancéreuses. Lymphoseek localise les ganglions lymphatiques et peut être détecté à l'aide d'une camera spéciale ou d'un détecteur.

L'utilisation de Lymphoseek implique l'exposition à de petites quantités de radioactivité. Votre médecin et le médecin spécialiste en médecine nucléaire ont estimé que le bénéfice clinique de cet examen avec le produit radiopharmaceutique est supérieur au risque lié aux rayonnements.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lymphoseek

N'utilisez jamais Lymphoseek

Si vous êtes allergique au tilmanocept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou à l'un des composants du produit radiopharmaceutique marqué.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire avant de recevoir Lymphoseek:

- si vous avez présenté des signes de réaction allergique (voir la liste dans la rubrique 4) après une

- administration antérieure de Lymphoseek
- si vous avez des problèmes au niveau des reins ou du foie (maladie rénale ou hépatique)

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans parce qu'il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Lymphoseek

Informez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire avant de prendre ce médicament.

Informez le médecin spécialiste en médecine nucléaire avant l'administration de Lymphoseek s'il est possible que vous soyez enceinte, si vous n'avez pas eu vos règles ou si vous allaitez.

En cas de doute, il est important de consulter votre médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera l'examen.

Si vous êtes enceinte, le médecin spécialiste en médecine nucléaire n'administrera ce médicament lors d'une grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur aux risques encourus.

Si vous allaitez, le lait maternel doit être éliminé pendant 24 heures après l'administration de Lymphoseek. Demandez à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire quand vous pourrez reprendre l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est considéré improbable que Lymphoseek ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Votre médecin et votre médecin spécialiste en médecine nucléaire vous indiqueront quand vous serez en mesure de conduire après votre intervention chirurgicale.

Lymphoseek contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose. Cela signifie qu'il est essentiellement exempt de sodium.

3. Comment utiliser Lymphoseek

Ce médicament est réservé uniquement à l'usage hospitalier.

Il existe des réglementations strictes concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des médicaments radiopharmaceutiques. Lymphoseek ne sera utilisé que dans des zones spécialement contrôlées. Ce médicament ne sera manipulé et ne vous sera administré que par des personnes formées pour l'utiliser en toute sécurité. Ces personnes prendront un soin particulier à l'utiliser en toute sécurité et vous tiendront informé de leurs actions.

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise l'examen décidera de la quantité de Lymphoseek à utiliser dans votre cas. Ce sera la quantité minimale nécessaire à l'acquisition d'images permettant d'obtenir les informations souhaitées.

La quantité à administrer habituellement recommandée chez l'adulte est comprise entre 18,5 et 74 MBq (mégabecquerel, unité utilisée pour exprimer la radioactivité).

La dose peut être divisée en plus petites quantités. Cela signifie que le médecin peut faire plusieurs injections dans la zone autour de la tumeur.

Avant l'administration de Lymphoseek vous devez:

suivre les instructions de votre médecin ou du médecin spécialiste en médecine nucléaire.

Administration de Lymphoseek et conduite de l'examen

Lymphoseek est injecté sous la peau, sous le mamelon, ou dans ou à proximité de la tumeur. L'emplacement dépend du type de tumeur.

Lymphoseek est administré la veille ou le jour de votre examen.

Durée de l'examen

Votre médecin spécialiste en médecine nucléaire vous informera de la durée habituelle de l'examen.

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire utilise une camera spéciale pour détecter Lymphoseek. Le chirurgien utilise les images prises pour situer les ganglions sentinelles. Le chirurgien utilisera également une machine qui localise la partie technétée (^{99m}Tc) du médicament. Le technétium ^{99m}Tc indique au chirurgien où sont situés les ganglions sentinelles.

Lorsque le ganglion sentinelle est localisé, le chirurgien le retire. S'il y a plus d'un ganglion sentinelle, ces ganglions seront également retirés. On vérifie ensuite si les cellules cancéreuses se sont propagées aux ganglions sentinelles.

Ce qu'il faut faire après l'administration de Lymphoseek

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire vous informera de toutes précautions particulières que vous devrez prendre après l'administration de ce médicament. Contactez votre médecin si vous avez des questions.

Si vous avez pris plus de Lymphoseek que vous n'auriez dû

Un surdosage est improbable, puisque vous recevrez une quantité spécialement mesurée de Lymphoseek contrôlée avec précision par le médecin supervisant l'examen. Toutefois, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin spécialiste en médecine nucléaire qui a supervisé votre examen.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent se produire avec ce médicament :

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100):

- irritation ou douleurs à l'endroit où l'injection est administrée (notamment le sein et la peau)
- douleur au niveau de la plaie, ouverture de la plaie ou accumulation de liquide au site chirurgical
- envie de vomir (nausées) ou vertiges
- vision trouble
- difficultés pour parler
- maux de tête
- augmentation de la fréquence cardiaque
- besoin urgent ou fréquent d'uriner
- sensation de chaleur, sensation de picotements ou de fourmillements, ou douleurs au niveau des extrémités, des épaules, du cou ou de la mâchoire
- bouffées vasomotrices
- hypercalcémie

Ce médicament radiopharmaceutique délivre de faibles quantités de rayonnements ionisants, associées au risque très faible d'induction de cancer et de survenue d'anomalies congénitales.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lymphoseek

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Ce médicament est conservé sous la responsabilité du spécialiste dans des locaux appropriés. La conservation des médicaments radiopharmaceutiques s'effectue conformément à la réglementation nationale relative aux substances radioactives.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement au spécialiste.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

La solution radiomarquée est stable pendant 6 heures à une température maximale de 25 °C.

Le produit radiomarqué est une solution limpide et incolore sans particules visibles. À ne pas utiliser si des particules et/ou une décoloration sont observées.

Les médicaments radiopharmaceutiques doivent être éliminés conformément à la réglementation nationale relative aux déchets radioactifs. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lymphoseek

- Le principe actif est le tilmanocept. Chaque flacon contient 50 microgrammes de tilmanocept.
- Les autres composants sont le tréhalose dihydraté, la glycine (E640), l'ascorbate de sodium (E301), le chlorure stanneux dihydraté, l'hydroxyde de sodium (E524) et l'acide chlorhydrique dilué (E507).

Qu'est ce que Lymphoseek et contenu de l'emballage extérieur

Avant d'être utilisée, la poudre renfermée dans le flacon est mélangée avec un autre médicament appelé pertechnétate de sodium pour produire une substance appelée tilmanocept technétié (^{99m}Tc).

Présentation

Les flacons en verre sont fournis dans un carton contenant 1 ou 5 flacons.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Le résumé complet des caractéristiques du produit (RCP) de Lymphoseek est fourni sous forme d'une rubrique détachable à la fin de la notice dans le conditionnement du produit, l'objectif étant de fournir aux professionnels de santé des informations scientifiques et pratiques supplémentaires concernant l'administration et l'utilisation de ce produit radiopharmaceutique.

Reportez-vous au résumé complet des caractéristiques du produit [ce RCP doit être inclus dans la boîte].