

## **ANEXO I**

### **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lymphoseek 50 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene 50 microgramos de tilmanocept.  
El radionucleido no está incluido en el equipo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica.

El vial contiene un polvo blanco o blanquecino liofilizado, estéril y no pirogénico.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Después de la reconstitución y marcaje de Lymphoseek con solución inyectable de pertecnetato de sodio ( $^{99m}\text{Tc}$ ), la solución obtenida está indicada para la obtención de imágenes y la detección intraoperatoria de los ganglios centinela drenados por un tumor primario en pacientes adultos con cáncer de mama, melanoma o carcinoma epidermoide localizado de la cavidad oral.

La obtención externa de imágenes y la evaluación intraoperatoria pueden realizarse mediante un dispositivo de detección de rayos gamma.

### **4.2. Posología y forma de administración**

El uso de este medicamento se limita solo a los hospitales.

El medicamento solo deben administrarlo profesionales sanitarios con experiencia en técnicas de realización e interpretación de procedimientos de detección del ganglio centinela.

#### Posología

La dosis recomendada es de 50 microgramos de tilmanocept radiomarcado con tecnecio,  $^{99m}\text{Tc}$ , a 18,5 MBq para la cirugía en el mismo día o a 74 MBq para la cirugía al día siguiente. La dosis de 50 microgramos no necesita ajustes por peso corporal. La cantidad total inyectada no debe superar los 50 microgramos de tilmanocept, con una radiactividad máxima de 74 MBq por dosis.

El tiempo mínimo recomendado para la obtención de imágenes es de 15 minutos tras la inyección. La detección intraoperatoria del ganglio linfático puede comenzar a los 15 minutos después de la inyección.

Los pacientes con cirugía programada el día de la inyección recibirán 18,5 MBq del producto radiomarcado con tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ). La administración se debe hacer dentro del plazo de 15 horas antes de la hora programada para la cirugía y la detección intraoperatoria.

Los pacientes con cirugía programada el día después de la inyección recibirán 74 MBq del producto radiomarcado con tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ). La administración se debe hacer dentro del plazo de 30 horas antes de la hora programada para la cirugía y la detección intraoperatoria.

### *Poblaciones especiales*

#### *Insuficiencia hepática o renal*

Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar ya que en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación. La dosis de radiación para el paciente no debe superar los 2,28 mSv, incluso sin que se haya eliminado nada de la dosis de 74 MBq.

No se han realizado estudios sobre intervalo posológico ni ajuste de dosis con el medicamento en poblaciones normales ni especiales. No se ha caracterizado la farmacocinética de  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2).

#### *Población de edad avanzada*

En los pacientes de 65 años o más (32 %) evaluados en los estudios clínicos no se identificaron problemas de seguridad. No se recomiendan ajustes de la dosis en función de la edad.

#### *Población pediátrica*

Todavía no se ha determinado la eficacia y seguridad de Lymphoseek en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Este medicamento debe reconstituirse antes de su administración al paciente. El producto radiomarcado es una disolución transparente, incolora y sin partículas visibles.

Tras el marcaje radiactivo, la administración puede ser mediante inyección intradérmica, subcutánea, intratumoral o peritumoral.

Para el melanoma, la administración es intradérmica en una sola inyección o repartida en varias.

Para el cáncer de mama, la administración es intradérmica, subareolar (en una sola inyección o repartida en varias) o peritumoral (repartida en varias inyecciones).

Para el carcinoma epidermoide de la cavidad oral, la administración es peritumoral (repartida en varias inyecciones).

Cada vial de 50 microgramos contiene un sobrellenado adicional para garantizar que se puedan administrar 50 microgramos de tilmanocept. Sin embargo, el vial debe prepararse como se indica y utilizar partes alícuotas de 50 microgramos para la dosis de cada paciente en particular.

Los volúmenes individuales inyectados no deben ser mayores de 0,5 ml ni ser menores de 0,1 ml. El volumen total de inyección no debe ser mayor de 1,0 ml ni menor de 0,1 ml. La dilución del producto en volúmenes superiores a 1,0 ml puede afectar a la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) *in vivo* de Lymphoseek.

Para instrucciones sobre la preparación extemporánea del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Para consultar las instrucciones sobre la preparación del paciente, ver sección 4.4.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquiera de los componentes del producto radiomarcado.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Posibles reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales.

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento debe suspenderse inmediatamente e iniciarse tratamiento intravenoso si fuera necesario. Para permitir actuar de forma inmediata en caso de emergencia, los medicamentos y equipo necesarios tales como tubo endotraqueal y ventilador deben estar disponibles inmediatamente.

#### Justificación del riesgo/beneficio individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del posible beneficio. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener la información diagnóstica necesaria.

#### Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Se requiere una consideración cuidadosa de la relación beneficio/ riesgo en estos pacientes ya que en ellos es posible que aumente la exposición a la radiación. La dosis de radiación calculada para el paciente no debe superar los 2,28 mSv, incluso sin que se haya eliminado nada de la dosis de 74 MBq (ver sección 4.2).

#### Preparación del paciente

El paciente debe estar bien hidratado antes del comienzo del procedimiento, y se le debe recomendar que orine frecuentemente durante las primeras horas tras su finalización para reducir la exposición a la radiación.

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para las precauciones con respecto al medioambiente, ver sección 6.6.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La adición de volúmenes muy grandes de agentes trazadores u otros inyectables, cronológica o anatómicamente cerca de Lymphoseek, puede afectar a la disposición *in vivo* de Lymphoseek. No se deben inyectar agentes trazadores adicionales en los 30 minutos siguientes a la administración de Lymphoseek.

No se han realizado estudios de interacciones.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

Cuando sea necesario administrar radiofármacos a mujeres en edad fértil, es importante determinar si está o no embarazada. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un posible embarazo (si la mujer ha sufrido un retraso en la menstruación, si el periodo es muy irregular, etc.), deben ofrecerse a la paciente técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes (si existiesen).

### Embarazo

No se tienen datos sobre el uso de Lymphoseek en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales y no se sabe si Lymphoseek puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada.

Los procedimientos con radionucleidos llevados a cabo en mujeres embarazadas suponen además dosis de radiación para el feto. Durante el embarazo únicamente se realizarán los procedimientos estrictamente necesarios y sólo cuando el beneficio supere el riesgo para la madre y el feto.

### Lactancia

No se sabe si <sup>99m</sup>Tc-tilmanocept se excreta en la leche materna.

Antes de administrar radiofármacos a una madre que está en periodo de lactancia, debe considerarse la posibilidad de retrasar la administración del radionucleido hasta que la madre haya terminado el amamantamiento, y debe plantearse si se ha seleccionado el radiofármaco más apropiado, teniendo en cuenta la secreción de radiactividad en la leche materna. Si la administración es necesaria, la lactancia materna debe suspenderse durante 24 horas y desecharse la leche extraída durante ese periodo.

### Fertilidad

No se han realizados estudios de fertilidad con Lymphoseek.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Lymphoseek sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## **4.8. Reacciones adversas**

Resumen del perfil de toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los ensayos clínicos con 553 pacientes fueron:

- Irritación en el lugar de la inyección (0,7 %; 4 de 553 pacientes)
- Dolor en el lugar de la inyección (0,2 %; 1 de 553 pacientes)

Otras reacciones adversas fueron poco frecuentes, de intensidad leve y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

Los estudios clínicos han evaluado la incidencia de las reacciones adversas indicadas más abajo en 553 sujetos mayores de 18 años que recibieron Lymphoseek. Estas reacciones se relacionaron cronológicamente con la administración de Lymphoseek y pudieron deberse a otros medicamentos administrados a los pacientes o a los procedimientos quirúrgicos.

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se indican más abajo por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada agrupación de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

<b>Clasificación de órganos del sistema (SOC)</b>	<b>Reacción adversa al medicamento (RAM)</b>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes: hipercalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: afasia, mareos, cefalea, parestesia
Trastornos oculares	Poco frecuentes: visión borrosa
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes: taquicardia sinusal
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: rubefacción

Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: irritación cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes: olor en las extremidades, dolor osteomuscular, dolor en el cuello, dolor en la mandíbula
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes: urgencia miccional, polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes: dolor en las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: irritación en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, sensación de calor
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes: dolor en el lugar de la incisión, seroma, dehiscencia de la herida

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. Dado que la dosis efectiva resultante de la administración de la máxima actividad recomendada de 74 MBq es de 1,32 mSv para un adulto (70 kg) la probabilidad de que se produzcan estas reacciones adversas es baja.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

#### **4.9. Sobredosis**

La cantidad total inyectada no debe superar los 50 microgramos de tilmanocept, con una radiactividad máxima total de 74 MBq por dosis. Dada la cantidad total inyectada, es poco probable que se produzcan sobredosis crónicas o agudas.

No se observaron consecuencias clínicas con niveles posológicos 3,7 veces la dosis recomendada de Lymphoseek en seres humanos, ni con 390 veces la exposición prevista a tilmanocept en seres humanos, en los estudios con animales.

En el caso de administración de una sobredosis de tilmanocept, la dosis de radiación recibida por el paciente debe reducirse, en la medida de lo posible, aumentando la eliminación corporal del radionucleido mediante micción frecuente o mediante micción forzada y vaciamiento vesical frecuente

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: radiofármacos para diagnóstico, detección de tumores, código ATC: V09IA09.

#### Mecanismo de acción

Lymphoseek es un radiofármaco dirigido a receptores, diseñado para un paso rápido por los vasos linfáticos; se biodirige, acumula y permanece en los ganglios linfáticos primarios, predictivos clave, que drenan el tumor (ganglios centinela). La sustancia, tilmanocept, se une específicamente a las proteínas receptoras de unión a la manosa (CD206) situadas en la superficie de los macrófagos y las células dendríticas. Los macrófagos se encuentran presentes en grandes concentraciones en los ganglios linfáticos.

Tilmanocept es una macromolécula formada por varias unidades de ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) y manosa, cada una unida sintéticamente a un esqueleto principal de dextrano de 10 kDa. La manosa actúa como sustrato para el receptor y el DTPA sirve como agente quelante para el radiomarcado con tecnecio-99m (<sup>99m</sup>Tc). El diámetro medio de la molécula de tilmanocept es de 7 nm; su pequeño tamaño le

permite aumentar la velocidad de paso en los canales linfáticos, lo que se traduce en una eliminación rápida y uniforme del punto de inyección.

Tras la reconstitución y marcaje, Lymphoseek se inyecta en las proximidades del tumor y se utiliza en la detección gammagráfica preoperatoria utilizando una gammacámara estacionaria (gammagrafías), tomografía por emisión única de fotón (SPECT) o SPECT/tomografía axial computarizada (SPECT/TAC), e/o intraoperatoriamente junto con una sonda de detección de rayos gamma para localizar el ganglio centinela en la vía linfática que drena el tumor.

En los estudios *in vitro*,  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept se une estrecha y específicamente a los receptores humanos CD206 con una afinidad principal por el sitio de unión de  $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$  M. En los estudios clínicos en fase 1, entre el 0,5 % y el 1,8 %, aproximadamente, de la dosis se acumula en los ganglios linfáticos drenados mediante unión específica al cabo de 30 minutos. La unión a  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept es independiente del tipo o la gravedad del tumor.

### Eficacia clínica

En los estudios clínicos en fase 3 se detectó  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept en los ganglios centinela al cabo de 10 minutos. En el análisis gammagráfico externo se demostró que  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept permanecía en los ganglios centinela durante un máximo de 30 horas. Se realizó una linfogammagrafía preoperatoria en el 100 % de pacientes con melanoma, el 100 % de pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello y el 82 % de pacientes con cáncer de mama. La tasa global de concordancia entre la localización del ganglio linfático (determinada mediante la detección de radiactividad) en la linfogammagrafía preoperatoria y el estudio intraoperatorio del ganglio linfático fue del 97,8 % en todos los pacientes.

En los estudios clínicos en fase 3 en pacientes con cáncer de mama y mapeo simultáneamente con  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept y colorante vital azul,  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept localizó el ganglio centinela en el 99,91 % de pacientes, con una media de 2,08 ganglios centinela localizados por paciente, según un metaanálisis de efectos fijos. Estas tasas fueron significativamente mayores ( $p < 0,0001$ ) respecto a un metaanálisis de efectos aleatorios de las tasas de localización comunicadas en las publicaciones científicas para los agentes de mapeo linfático coloidales utilizados en la práctica clínica en Europa. En un metaanálisis de efectos fijos de dos estudios en fase 3,  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept se encontró en el 99,99 % de los ganglios linfáticos extirpados teñidos de azul mediante colorante vital azul (concordancia). Por el contrario, se observó colorante vital azul en el 66,96 % de los ganglios linfáticos extirpados detectados mediante  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept (concordancia inversa).

En los estudios clínicos en fase 3 en pacientes con melanoma, en el mapeo simultáneamente con  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept y colorante vital azul,  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept localizó el ganglio centinela en el 99,89 % de pacientes, con una media de 2,30 ganglios centinela por paciente, según un metaanálisis de efectos fijos. Estas tasas fueron significativamente mayores ( $p < 0,0001$ ) respecto a un metaanálisis de efectos aleatorios de las tasas de localización comunicadas en las publicaciones científicas para los agentes de mapeo linfático coloidales utilizados en la práctica clínica en Europa. En un metaanálisis de efectos fijos de dos estudios en fase 3,  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept se localizó en el 99,99 % de los ganglios linfáticos extirpados teñidos de azul mediante colorante vital azul (concordancia). Por el contrario, se observó colorante vital azul en el 63,50 % de los ganglios linfáticos extirpados detectados mediante  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept (concordancia inversa).

En un estudio clínico en fase 3 en pacientes con carcinoma epidermoide intraoral o cutáneo,  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept se localizó en el 97,59 % de los ganglios centinela de pacientes sometidos a una evaluación de los ganglios linfáticos. Con relación al estado anatomopatológico de los ganglios linfáticos tras una linfadenectomía completa,  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept localizó correctamente los ganglios centinela predictivos de contener tumor metastásico en 38 de 39 pacientes, con una tasa de falsos negativos del 2,56 %. La fiabilidad global de  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept para la identificación de pacientes verdaderos positivos y verdaderos negativos, en relación con la anatomopatología, en los ganglios linfáticos localizados era del 98,80 %.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de estudios con Lymphoseek en uno o más subgrupos de población pediátrica para visualizar el drenaje

linfático de tumores sólidos malignos con fines diagnósticos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se han realizado dos ensayos clínicos en fase 1 en pacientes con cáncer de mama y un ensayo en fase 1 en pacientes con melanoma. La finalidad de los estudios fue evaluar la radiofarmacocinética de Lymphoseek.

### Distribución

En un estudio en fase 1 en pacientes con cáncer de mama, Lymphoseek en las tres dosis analizadas (4, 20 y 100 microgramos) demostró un rápido aclaramiento desde el lugar de la inyección (constantes de eliminación en el intervalo de 0,222/h a 0,278/h). La captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept por el ganglio centinela primario aumentó en función de la dosis ( $p = 0,009$ ): La inyección de Lymphoseek en dosis de 4, 20 y 100 microgramos produjo niveles en el ganglio centinela primario ( $L_{\text{SN}}$ ) de  $0,09 \pm 0,20$  pmol,  $6,53 \pm 2,52$  pmol y  $10,58 \pm 8,43$  pmol de  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept, respectivamente. El porcentaje de la dosis de la inyección que alcanzó el ganglio centinela primario ( $\%ID_{\text{SN}}$ ) fue de  $0,05 \% \pm 0,10 \%$ ,  $0,52 \% \pm 0,38 \%$  y  $0,21 \% \pm 0,17 \%$  en los grupos posológicos de 4, 20 y 100 microgramos de Lymphoseek, respectivamente. El  $\%ID$  por gramo en plasma para dos niveles posológicos fue máximo a las 4 horas; los valores medios para las dosis de 4 y 100 microgramos fueron de  $0,0090 \%/\text{g} \pm 0,0048 \%/\text{g}$  y  $0,0039 \%/\text{g} \pm 0,0046 \%/\text{g}$ , respectivamente. La dosis de 20 microgramos alcanzó su máximo a la 2,5 horas, con un  $\%ID/\text{g}$  medio de  $0,0023 \%/\text{g} \pm 0,0005 \%/\text{g}$ .

En el segundo estudio en fase 1 en pacientes con cáncer de mama se inyectaron 20 microgramos de Lymphoseek; la constante de eliminación media de  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept fue de 0,299/h y la semivida del fármaco en el lugar de la inyección fue de 2,6 h. El  $\%ID_{\text{SN}}$  fue de  $1,68 \% \pm 1,22 \%$  en el grupo de 3 horas desde la inyección hasta la cirugía y de  $1,81 \% \pm 2,19 \%$  en el grupo de 16 horas desde la inyección hasta la cirugía.

En el estudio en fase 1 en pacientes con melanoma, las constantes de eliminación de Lymphoseek desde el lugar de la inyección para las tres dosis analizadas (20, 100 y 200 microgramos) fueron de 0,227/h a 0,396/h, con una semivida resultante en el lugar de la inyección de 1,75 a 3,05 h. La captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept por el ganglio centinela primario (o principal) aumentó en función de la dosis: La inyección de Lymphoseek en dosis de 20, 100 y 200 microgramos condujo a valores de  $L_{\text{SN}}$  de  $5,01 \pm 8,02$  pmol,  $17,5 \pm 13,7$  pmol y  $58,2 \pm 41,2$  pmol de  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept, respectivamente. El  $\%ID_{\text{SN}}$  captado por el ganglio linfático principal fue de 0,50 % para la dosis de 20 microgramos, 0,35 % para la dosis de 100 microgramos y 0,58 % para la dosis de 200 microgramos de Lymphoseek. El  $\%ID$  por gramo en plasma para dos niveles posológicos fue máximo a los 15 minutos; los valores medios para las dosis de 20 y 200 microgramos fueron de  $0,0104 \%/\text{g} \pm 0,0135 \%/\text{g}$  y  $0,0065 \%/\text{g} \pm 0,0082 \%/\text{g}$ , respectivamente. La dosis de 100 microgramos alcanzó sus máximos a la hora y a las 2 horas, con un  $\%ID/\text{g}$  medio de  $0,0018 \%/\text{g} \pm 0,001\%/g$  en cada punto cronológico.

### Eliminación

$^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept se elimina principalmente por los riñones. El metabolismo de  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept no se ha investigado de forma experimental. Tilmanocept puede metabolizarse en el hígado en las moléculas que lo componen, es decir, dextrano (que se excreta por vía renal y/o se metaboliza a glucosa), manosa (un azúcar endógeno) y ácido dietiltri Aminopentaacético (que se excreta por vía renal). Como ocurre con todos los metabolitos en general, especialmente aquellos en los que el hígado desempeña una función apreciable en la eliminación, es también probable que se produzca una cierta eliminación por vía biliar de Tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ )tilmanocept.

El  $\%ID$  para hígado, riñones y vesícula, calculado a partir del rastreo corporal total en pacientes con cáncer de mama 1, 2,5 y 12 horas después de la administración, fue inferior a 2,6 % en todos los puntos cronológicos (todos los niveles posológicos combinados). El  $\%ID$  para hígado, riñones y vesícula, calculado a partir del rastreo corporal total en pacientes con melanoma 1 y 12 horas después de la administración, osciló entre el 1,1 % y el 3,1 % a la hora, y disminuyó hasta menos del 1 % a las 12 horas.



### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y a dosis repetidas y genotoxicidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Trehalosa dihidrato  
Glicina (E640)  
Ascorbato de sodio (E301)  
Cloruro de estaño (II) dihidrato (E512)  
Hidróxido de sodio (E524)  
Ácido clorhídrico, diluido (E507)

### **6.2. Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en las secciones 6.6 y 12.

### **6.3. Período de validez**

Vial sin abrir  
18 meses.

Después de la reconstitución y marcaje: 6 horas. No almacenar por encima 25 °C. Conservar en instalaciones con protección radiológica adecuada.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.  
Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras el marcaje radiactivo del medicamento, ver sección 6.3.

El almacenamiento debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Vial de 8 ml de vidrio tipo I con un tapón de goma de butilo provisto de un cierre hermético de apertura fácil. Cada vial contiene 50 microgramos de tilmanocept.

Envases de 1 y 5 viales.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### Advertencia general

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados solo por personas autorizadas en entornos clínicos dispuestos especialmente. Su recepción, conservación, uso, transferencia y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias adecuadas del organismo oficial competente.

Los radiofármacos deben ser preparados por el usuario de manera que cumplan los requisitos tanto de

seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas.

El contenido del vial está destinado solo para uso en la preparación de Lymphoseek y no está destinado para la administración directa al paciente sin la preparación previa.

Cada vial de 50 microgramos contiene un sobrellenado adicional para garantizar que se puedan administrar 50 microgramos de tilmanocept. Sin embargo, el vial debe prepararse como se indica y utilizar partes alícuotas de 50 microgramos para la dosis de cada paciente en particular; cualquier material restante se desechará tras la reconstitución y uso (ver sección 12).

Para consultar las instrucciones de preparación extemporánea del medicamento antes de la administración, ver la sección 12. El producto radiomarcado es una solución trasparente, incolora y sin partículas visibles.

Si en cualquier momento durante la preparación de este medicamento se compromete la integridad de este vial el radiofármaco no debe utilizarse.

La administración debe realizarse de forma que se minimice el riesgo de contaminación por el medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio utilizar un blindaje adecuado.

El contenido del equipo antes de la preparación extemporánea no es radiactivo. Sin embargo, después de añadir la disolución de pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodio, debe mantenerse el radiofármaco preparado debidamente blindado.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o a la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 19 de noviembre de 2014  
Fecha de la última renovación: 16 de septiembre de 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

## 11. DOSIMETRIA

La solución inyectable de pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodio se obtiene de un generador de radionucleido ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ). El tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) decae con emisión de radiación gamma con una energía media de 140 keV y un período de semidesintegración de 6,02 horas a tecnecio ( $^{99}\text{Tc}$ ) que, dado su largo período de semidesintegración de  $2,13 \times 10^5$  años, puede ser considerado como casi estable.

La estimación de la dosis de radiación para diversos órganos se basa en el modelo de un hombre de referencia del MIRD (Comité Médico de Dosis de Radiación Interna de la Sociedad de Medicina Nuclear) y en los valores S del MIRD, y se ha calculado a partir de los datos biológicos de captación por el órgano y el aclaramiento sanguíneo.

En las tablas 1 y 2 se muestran las dosis de radiación para los órganos y tejidos de un paciente medio (70 kg) por MBq de Lymphoseek radiomarcado.

**Tabla 1. Dosis de Lymphoseek absorbida estimada en pacientes con cáncer de mama<sup>a</sup>**

<b>Dosis de radiación absorbida estimada para el cáncer de mama, mGy/MBq</b>	
<b>Órgano diana</b>	<b>Adultos</b>
cerebro	0,0002
mama (lugar de la inyección)	0,0897
pared de la vesícula biliar	0,0019
pared del colon distal	0,0007
intestino delgado	0,0005
estómago	0,0010
pared del colon proximal	0,0007
riñón	0,0101
hígado	0,0018
pulmones	0,0020
músculo	0,0005
ovarios	0,0101
médula roja	0,0007
hueso	0,0010
bazo	0,0015
testículos	0,0027
timo	0,0063
tiroides	0,0048
vejiga urinaria	0,0032
todo el cuerpo (sangre) <sup>b</sup>	0,0011
<b>Dosis efectiva (E) (varones, mSv/MBq)</b>	<b>0,01600</b>
<b>Dosis efectiva (E) (mujeres, mSv/MBq)</b>	<b>0,01785</b>

<sup>a</sup> Calculado a partir de los datos de 18 pacientes con cáncer de mama que recibieron inyecciones peritumorales con dosis de 4, 20 y 100 microgramos de Lymphoseek.

<sup>b</sup> La sangre representa la exposición total del cuerpo a partir de medidas independientes de otros órganos y tejidos.

**Tabla 2. Dosis de Lymphoseek absorbida estimada en pacientes con melanoma<sup>a</sup>**

<b>Dosis de radiación absorbida estimada para el melanoma, mGy/MBq</b>	
<b>Órgano diana</b>	<b>Adultos con melanoma</b>
cerebro	0,0050
mama (lugar de la inyección)	0,0427
pared de la vesícula biliar	0,0038
pared del colon distal	0,0031

intestino delgado	0,0032
estómago	0,0030
pared del colon proximal	0,0031
riñón	0,0150
hígado	0,0050
pulmones	0,0032
músculo	0,0024
ovarios	0,0162
médula roja	0,0027
hueso	0,0047
bazo	0,0032
testículos	0,0056
timo	0,0031
tiroides	0,0025
vejiga urinaria	0,0076
todo el cuerpo (sangre) <sup>b</sup>	0,0030
<b>Dosis efectiva (E) (varones, mSv/MBq)</b>	0,01094
<b>Dosis efectiva (E) (mujeres, mSv/MBq)</b>	0,01357

<sup>a</sup> Calculado a partir de los datos de 18 pacientes con melanoma que recibieron cuatro inyecciones intradérmicas con dosis de 20, 100 y 200 microgramos de Lymphoseek.

<sup>b</sup> La sangre representa la exposición total del cuerpo a partir de medidas independientes de otros órganos y tejidos.

## 12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

### Seguridad frente a la radiación: manipulación del producto

Utilizar guantes impermeables, equipo de protección radiológica eficaz y unas medidas de seguridad adecuadas al manipular Lymphoseek, a fin de evitar una exposición innecesaria a la radiación para el paciente, los técnicos, el personal clínico y otras personas.

Los radiofármacos deben utilizarse por o bajo control directo de profesionales sanitarios cualificados con formación y experiencia en la manipulación y uso seguro de radionucleidos, y cuya experiencia y formación hayan sido aprobadas por la agencia gubernamental encargada de conceder la licencia y autorizar el uso de radionucleidos.

### Instrucciones para el radiomarcado de tilmanocept polvo 50 microgramos, vial, con <sup>99m</sup>Tc consideraciones generales

Los componentes del vial del equipo son estériles, no pirogénicos y destinados solo para uso en la preparación de Lymphoseek. No administrar directamente al paciente los componentes del vial del equipo no preparados.

Utilizar procedimientos asépticos durante la preparación y administración.

Mantener las precauciones de seguridad radiológica adecuadas durante la preparación y administración.

Utilizar equipos de blindaje radiológico para Lymphoseek radiomarcado a fin de prevenir la exposición a la radiación.

Utilizar solo el eluido procedente del generador de <sup>99m</sup>Tc que haya sido obtenido en las 8 horas previas. Para obtener la mayor pureza radioquímica, reconstituya con eluido del generador de <sup>99m</sup>Tc recién obtenido.

Las reacciones del marcaje radiactivo con <sup>99m</sup>Tc dependen del mantenimiento del ión estannoso en estado reducido. No deben utilizarse soluciones de pertechnetato (<sup>99m</sup>Tc) de sodio que contengan oxidantes para

reconstituir el equipo. Los viales están sellados en atmósfera de nitrógeno; el aire y el oxígeno son perjudiciales para el contenido del vial y, por tanto, no debe ventearse.

Lymphoseek, solución radiomarcada para inyección, debe utilizarse en las 6 horas siguientes a la reconstitución. En el momento de la administración, la dosis debe contener un nivel de radiactividad de  $^{99m}\text{Tc}$  no inferior al previsto para la cirugía en el mismo día (18,5 MBq) o para la cirugía al día siguiente (74 MBq).

#### Determinación de los volúmenes de inyección

Lymphoseek puede administrarse al paciente mediante una o varias inyecciones. Antes de la preparación, defina la técnica de inyección prevista y el número de inyecciones que se administrará al paciente. Prepare una jeringa distinta para cada inyección. En función del número previsto de jeringas y el volumen total previsto que se inyectará al paciente, determine (a partir de la tabla 3 siguiente) el volumen del vial reconstituido de Lymphoseek radiomarcado.

Cada vial de Lymphoseek, una vez reconstituido y radiomarcado, contendrá 50 microgramos de producto con un sobrellenado adicional, si se prepara de acuerdo con las instrucciones indicadas en la tabla 3. El sobrellenado adicional es de 12,5 microgramos, que permite la realización de pruebas de pureza radioquímica y garantiza que se puedan administrar 50 microgramos de tilmanocept. No debe administrarse el contenido total del vial a un único paciente. El producto radiomarcado debe usarse en las 6 horas siguientes a su preparación. Deseche el producto no utilizado.

**Tabla 3: Inyecciones de Lymphoseek por volumen de inyección**

Número previsto de inyecciones	Volumen total para inyectar	Volumen total de reconstitución del vial de Lymphoseek
1 inyección de 0,1 ml	0,1 ml	0,125 ml
5 inyecciones de 0,1 ml, o 2 inyecciones de 0,25 ml, o 1 inyección de 0,5 ml	0,5 ml	0,625 ml
5 inyecciones de 0,2 ml, o 4 inyecciones de 0,25 ml, o 2 inyecciones de 0,5 ml	1,0 ml	1,25 ml

#### Método de preparación

La preparación de la solución de Lymphoseek radiomarcado para inyección a partir del equipo se realiza mediante el siguiente procedimiento aséptico:

- Antes del marcaje radiactivo, inspeccionar el vial del polvo de tilmanocept para detectar posibles daños. No utilizar el vial si está deteriorado.
- Para el marcaje radiactivo, utilizar solución de pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodio procedente de un generador de  $^{99m}\text{Tc}$ , dentro de las 8 horas siguientes a su elución.
- No ventear el vial de tilmanocept polvo ni antes ni durante el marcaje radiactivo.
- Mediante una jeringa estéril, extraer de forma aséptica 23,1 MBq o 92,5 MBq de solución de pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodio en un volumen de unos 0,125 ml (para un volumen de vial reconstituido de 0,125 ml) o en un volumen de unos 0,5 ml (para un volumen de vial reconstituido de 0,625 ml o de 1,25 ml). Comprobar la radiactividad de la jeringa de tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) en un calibrador de dosis.
- Antes del marcaje radiactivo, anotar la cantidad de radiactividad, el volumen del vial reconstituido, la fecha y hora, la fecha de caducidad y el número de lote en el espacio correspondiente de la etiqueta para vial de producto radiactivo y pegar la etiqueta en el vial de tilmanocept polvo. Colocar el vial en el contenedor blindado y desinfectar el tapón de goma limpiándolo con una gasa impregnada de alcohol.
- Añadir de forma aséptica solución de pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodio (del paso «d» anterior) al vial de tilmanocept polvo. Sin sacar la aguja, retirar un volumen igual del gas del espacio de cabeza. No ventear.
- Retirar la aguja, agitar con rotación suavemente el vial para mezclar el contenido y dejarlo reposar a temperatura ambiente durante al menos 15 minutos.
- Si es necesario, antes de llenar las jeringas con la dosis del paciente añadir de forma aséptica solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) al producto radiomarcado en el vial de tilmanocept

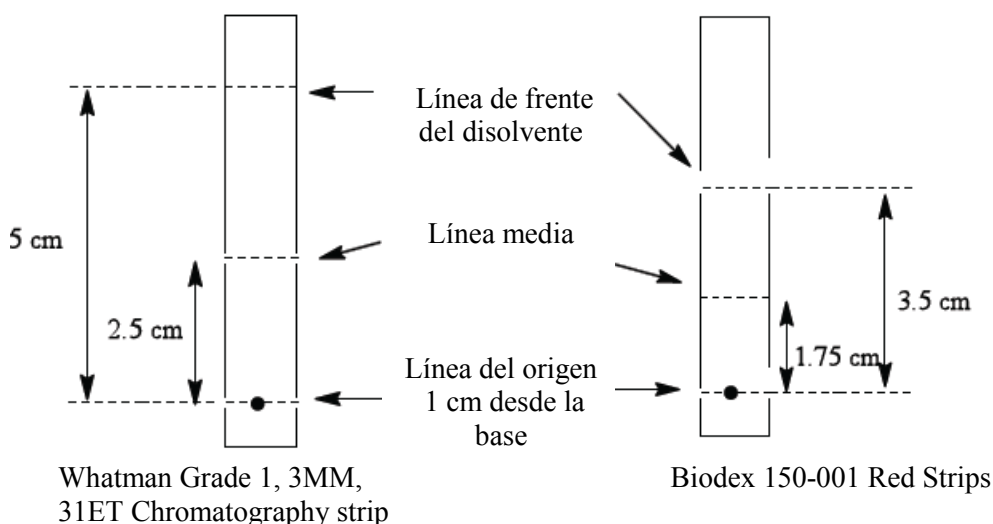
polvo hasta alcanzar el volumen del vial reconstituido (0,125 ml, 0,625 ml o 1,25 ml). Para normalizar la presión, retirar un volumen igual de gas del espacio de cabeza.

- i. Comprobar la radiactividad total del vial radiomarcado en un calibrador de dosis. Anotar la radiactividad del tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ), el volumen total, la fecha y hora de la comprobación, la fecha de caducidad y el número de lote en la etiqueta para el blindaje facilitada con el equipo. Pegar la etiqueta en el blindaje.
- j. Determinar la pureza radioquímica del producto radiomarcado, tal como se ha descrito más arriba.
- k. Extraer el volumen necesario del producto radiomarcado en el número previsto de jeringas. Comprobar las jeringas en un calibrador de dosis. Anotar la cantidad de radiactividad, la fecha y hora de la comprobación, el volumen y la fecha de caducidad (que no superará las 6 horas desde el momento de la preparación) en la etiqueta para jeringa y pegar la etiqueta en la jeringa.
- l. Conservar el producto radiomarcado en el blindaje. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Utilizar antes de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta.

#### Determinación de la pureza radioquímica de Lymphoseek radiomarcado

Determinar la pureza radioquímica de Lymphoseek radiomarcado mediante cromatografía en capa fina instantánea (ITLC), utilizando Whatman Grade 1, 3MM, 31ET Chr o Biodex 150-001 Red Strips (papel de celulosa para cromatografía) y según el método siguiente:

- a. Marcar con un lápiz en la tira cromatográfica las líneas del origen, medio y frente del disolvente, como se muestra a continuación:



- b. Aplicar una pequeña gota (3 a 10 microlitros) del producto radiomarcado en el centro de la línea de origen de la tira cromatográfica.
- c. Colocar la tira en una cámara de cromatografía que contenga 1 ml de acetona como disolvente de desarrollo. Dejar que el disolvente migre hasta la línea de frente del disolvente (5 cm desde la base de las tiras Whatman y 3,5 cm para las tiras Biodex). Sacar la tira de la cámara, dejarla secar y cortarla por la mitad. Medir cada mitad de la tira con un contador de radiactividad adecuado (calibrador de dosis o analizador multicanal).
- d. Calcular el porcentaje de pureza radiactiva (% RCP) como sigue:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Cuentas (radiactividad) en la mitad inferior}}{\text{Cuentas (radiactividad) en la mitad inferior} + \text{Cuentas (radiactividad) en la mitad superior}} \times 100$$

- e. No utilizar Lymphoseek radiomarcado si la pureza radioquímica es inferior al 90 %.

#### Adquisición de imágenes/detección del ganglio centinela

Aplicaciones en el cáncer de mama, melanoma y carcinoma epidermoide de la cavidad oral en adultos:

- En los estudios clínicos, los pacientes recibieron Lymphoseek hasta 30 horas antes de la cirugía. Se utilizó un contador gamma portátil (representado mediante una sonda de detección gamma portátil) intraoperatoriamente para identificar los ganglios centinela con Tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ). En los estudios clínicos con Lymphoseek, los investigadores utilizaron una regla para establecer el umbral para la localización positiva de  $^{99m}\text{Tc}$ , que se calculó utilizando los contajes de la radiactividad de fondo más tres desviaciones estándar del nivel medio de contaje de la radiactividad de fondo, es decir, la *regla de las tres sigmas*, que representa más del 99,7 % de la diferencia probable con la radiactividad de fondo (ver tabla 4). Los contajes de la radiactividad de fondo se hicieron habitualmente en tejidos distantes al menos 20 cm del lugar de la inyección.

**Tabla 4: Ejemplo del umbral según la regla de las tres sigmas**

Contaje de la radiactividad de fondo <sup>a</sup>	Valor umbral según las tres sigmas
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

<sup>a</sup> Media de tres contajes de 2 segundos o un contaje de 10 segundos

- Todos los agentes de detección linfática utilizan elementos del sistema linfático para su distribución. La adquisición de imágenes y la detección de los ganglios centinela con Lymphoseek depende de sus dianas moleculares específicas y la unión a las células del retículo endotelial dentro de los ganglios linfáticos. La distorsión de la arquitectura y funciones subyacentes del sistema linfático por una intervención quirúrgica extensa previa, la radiación o las metástasis pueden disminuir la localización de Lymphoseek en los ganglios linfáticos. Basándose en los estudios clínicos, la tasa de localización (porcentaje de pacientes al menos con un ganglio captante) y el grado de localización (número de nódulos captantes por paciente) de Lymphoseek no depende de la técnica de inyección del radiofármaco. Lymphoseek está destinado para uso como complemento a la palpación, la inspección visual y otros procedimientos importantes de localización de nódulos linfáticos. El mapeo linfático intraoperatorio por detección gamma puede realizarse a partir de los 15 minutos tras la inyección y hasta 30 horas (para la cirugía al día siguiente) después de la administración de Lymphoseek.
- Tras la inyección de Lymphoseek, puede procederse a la adquisición gammagráfica externa. El tiempo recomendado para la obtención de imágenes preoperatorias es de 15 minutos tras la inyección, pero también podría hacerse a partir de 10 minutos. Existen procedimientos efectivos de obtención de imágenes preoperatorias como la gammagrafía planar con gammacámara, la SPECT y la SPECT/TAC. Aunque son complementarias a la detección gammagráfica intraoperatoria, tales imágenes no deben sustituir al hábil y cuidadoso procedimiento de detección con una sonda gamma portátil.

La información detallada de este medicamento está disponible en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Ámsterdam  
Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de IPs para este medicamento están establecidos en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Caja de cartón**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lymphoseek 50 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica  
tilmanocept

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 50 microgramos de tilmanocept..

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes:

Trehalosa, dihidrato

Glicina (E640)

Ascorbato de sodio (E301)

Cloruro de estaño, dihidrato

Hidróxido de sodio (E524)

Ácido clorhídrico, diluido (E507)

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Equipo de reactivos para preparaciones radiofarmacéuticas

1 vial

5 viales

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

En este envase se incluyen instrucciones para la reconstitución y marcaje radiactivo del producto.

Para inyección tras el marcaje radiactivo.

Uso intradérmico, subcutáneo, intratumoral o peritumoral tras la reconstitución con pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodio.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

La solución radiomarcada puede utilizarse durante 6 horas tras la preparación si se conserva por debajo de 25 °C.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/955/002 1 vial  
EU/1/14/955/001 5 viales

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**Etiqueta del vial**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Lymphoseek 50 microgramos, equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica tilmanocept

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Para inyección tras la reconstitución con pertechnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodio.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

Contiene un sobrellenado.

Navidea

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**Etiqueta para el contenedor blindado, aplicada tras el radiomarcado**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Lymphoseek 50 microgramos solución para inyección  
<sup>99m</sup>Tc-tilmanocept

Uso intradérmico, subcutáneo, intratumoral o peritumoral.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Para inyección

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

Utilizar en las 6 horas siguientes al marcaje radiactivo.

CAD: \_\_\_\_\_ Hora/Día

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

Radiactividad total: \_\_\_\_\_ MBq

Volumen total: \_\_\_\_\_ ml

Fecha de calibración: \_\_\_\_\_ Hora/Día

**6. OTROS**

No conservar a temperatura superior a 25 °C

Contiene un sobrellenado.



## **B. PROSPECTO**



## Prospecto: información para el paciente

### Lymphoseek 50 microgramos, kit para preparación de radiofármaco tilmanocept

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico de medicina nuclear que supervisará el procedimiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico de medicina nuclear, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Lymphoseek y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lymphoseek
3. Cómo usar Lymphoseek
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lymphoseek
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Lymphoseek y para qué se utiliza

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico en adultos. Esto significa que se utiliza en el cáncer de mama, el melanoma o los carcinomas de la cavidad oral para ayudar a evaluar su enfermedad. No es un tratamiento para su enfermedad.

Antes del uso, el polvo del vial, que contiene tilmanocept, se mezcla con un medicamento radiactivo denominado pertecnetato de sodio (que contiene  $^{99m}\text{Tc}$ ) para obtener una sustancia denominada  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept.

Puesto que el  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept contiene una pequeña cantidad de radiactividad, puede hacer visibles zonas internas de su cuerpo durante las pruebas que ayudará a los médicos a ver si el cáncer se ha extendido a unas estructuras llamadas ganglios linfáticos que se encuentran cerca de los tumores. Los ganglios linfáticos más cercanos a los tumores se denominan ganglios «centinela». En estos ganglios linfáticos es donde hay más probabilidades de que las células cancerosas se hayan extendido. Cuando Lymphoseek haya encontrado los ganglios centinela, estos pueden extirparse y comprobar si contienen alguna célula cancerosa. Lymphoseek encuentra los ganglios linfáticos y puede detectarse mediante una cámara especial o un detector.

La administración de Lymphoseek implica recibir una pequeña cantidad de radioactividad. Su médico y el médico nuclear han considerado que el beneficio clínico que usted obtendrá del procedimiento con el radiofármaco supera el riesgo de la radiación.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lymphoseek

##### No use Lymphoseek:

Si es alérgico al tilmanocept o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o cualquiera de los componentes del fármaco radiomarcado.

##### Advertencias y precauciones

- Consulte a su médico nuclear antes de tomar Lymphoseek: si ha experimentado signos de reacción alérgica (mencionados en la sección 4) tras una administración previa de Lymphoseek
- si tiene problemas de riñón o hígado (enfermedad renal o hepática)

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

### **Uso de Lymphoseek con otros medicamentos**

Informe a su médico nuclear si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento ya que algunos medicamentos pueden interferir en la interpretación de las imágenes. Esto incluye los adquiridos sin receta y los elaborados a base de plantas medicinales.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico nuclear antes de utilizar este medicamento.

Debe informar al médico nuclear antes de la administración de Lymphoseek si hay alguna posibilidad de que pueda estar embarazada, si presenta un retraso en el periodo o si está en periodo de lactancia.

En caso de duda, es importante que consulte a su médico nuclear que supervisa el procedimiento.

Si está embarazada

El médico nuclear solo le administrará este medicamento durante el embarazo si se espera que el beneficio que supere al riesgo.

Si está en periodo de lactancia, debe desechar la leche materna durante 24 horas tras la administración de Lymphoseek.

Por favor, consulte a su médico nuclear cuándo puede reanudar la lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se considera improbable que Lymphoseek afecte a su capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Su médico nuclear le indicarán si es seguro que conduzca usted después de la intervención quirúrgica.

### **Contenido en sodio de Lymphoseek**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis. Esto significa que está prácticamente «libre de sodio».

## **3. Cómo usar Lymphoseek**

El uso de este medicamento se limita solo a los hospitales.

Hay normas estrictas sobre el uso, manipulación y eliminación de radiofármacos. Lymphoseek se usará únicamente en áreas controladas especiales. Este producto sólo será manejado y le será administrado por personal entrenado y cualificado para usarlo de forma segura. Esas personas pondrán especial cuidado en el uso seguro de este producto y le informarán de sus acciones.

El médico nuclear que supervisa el procedimiento decidirá qué cantidad de Lymphoseek que debe usarse en su caso. Esta será la cantidad mínima necesaria para obtener la información deseada.

La cantidad generalmente recomendada para administrar a un adulto es de 18,5 a 74 MBq (megabecquerelios, la unidad utilizada para expresar radiactividad).

La dosis puede dividirse en cantidades más pequeñas. En ese caso, el médico le pondrá más de una inyección en la zona cercana al tumor.

#### **Antes de la administración de Lymphoseek debe:**

Seguir las instrucciones de su médico o médico de medicina nuclear.

#### **Administración de Lymphoseek y realización del procedimiento**

Lymphoseek se inyecta bajo la piel, bajo el pezón, en el tumor o alrededor del tumor. El sitio depende del tipo de tumor.

Lymphoseek se administra el día del procedimiento o bien el día anterior.

### **Duración del procedimiento**

Su médico nuclear le informará sobre la duración habitual del procedimiento.

El médico nuclear utiliza una cámara especial para buscar Lymphoseek en el cuerpo. El cirujano utiliza las imágenes tomadas para ver dónde está localizado el ganglio centinela. Utilizará asimismo un aparato para buscar el componente de  $^{99m}\text{Tc}$  del medicamento. El  $^{99m}\text{Tc}$  le muestra al cirujano dónde está localizado el ganglio centinela.

Cuando se encuentra el ganglio centinela, el cirujano lo extirpa. Si hay más de un ganglio centinela, estos ganglios también se extirparán. Los ganglios centinela se analizan a continuación para ver si las células cancerosas se han extendido a ellos.

### **Después de la administración de Lymphoseek**

El médico nuclear le informará de si necesita tomar precauciones especiales después de que se le administre este medicamento. Consulte con su médico nuclear si tiene cualquier duda.

### **Si se le ha administrado más Lymphoseek del que debe**

Es improbable una sobredosis porque usted recibirá una dosis de Lymphoseek controlada con precisión por el médico nuclear que supervisa el procedimiento. Sin embargo, en caso de sobredosis, usted recibirá el tratamiento apropiado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico nuclear que supervisa el procedimiento.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden producirse los siguientes efectos adversos con este medicamento:

**Poco frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 pacientes):

- irritación o dolor en el lugar donde se administra la inyección (incluyendo la mama y la piel)
- dolor en la herida, apertura de la herida o acumulación de líquido en el sitio quirúrgico
- ganas de vomitar (náuseas) o mareo
- visión borrosa
- dificultad para hablar
- dolor de cabeza
- aumento del ritmo cardíaco
- necesidad frecuente o urgente de orinar
- sensación de calor, sensación de picor u hormigueo, dolor en las extremidades, los hombros, el cuello o la mandíbula
- rubor
- niveles altos de calcio en la sangre

Este radiofármaco administra pequeñas cantidades de radiación ionizante, asociada a un mínimo riesgo de cáncer y anomalías hereditarias.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos puede contribuir usted a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Lymphoseek

No tendrá que almacenar este medicamento. Este medicamento se almacena bajo la responsabilidad del especialista en instalaciones apropiadas. El almacenamiento de radiofármacos se realizará conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

La siguiente información está destinada únicamente al especialista.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de «Cad». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Mantener el vial dentro de la caja para protegerlo de la luz.

La solución radiomarcada es estable durante 6 horas a un máximo de 25 °C.

El producto radiomarcado es una disolución transparente, incolora y sin partículas visibles. No usar si se observan partículas y/o cambio de color.

La eliminación de los radiofármacos debe realizarse de acuerdo con la normativa nacional sobre materiales radiactivos. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Lymphoseek

- El principio activo es el tilmanocept. Cada vial contiene 50 microgramos de tilmanocept.
- Los demás componentes son trehalosa, dihidrato; glicina (E640); ascorbato de sodio (E301); cloruro de estaño, dihidrato; hidróxido de sodio (E524) y ácido clorhídrico, diluido (E507).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Antes del uso, el polvo del vial se mezcla con otro medicamento denominado pertecnetato de sodio para obtener una sustancia denominada  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept.

### Presentaciones

Los viales de vidrio se suministran en cajas de cartón que contienen 1 o 5 viales.

### Titular de la autorización de comercialización

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

### Responsable de la fabricación

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

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Ámsterdam  
Países Bajos

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

La ficha técnica completa de {nombre (de fantasía)} se incluye <como un documento separado> <como una sección recortable al final de este prospecto> en el envase del producto, con el fin de proporcionar a los profesionales sanitarios otra información científica y práctica adicional sobre la administración y el uso de este radiofármaco.

Por favor, consulte la ficha técnica [la ficha técnica debe estar incluida en la caja].