

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lymphoseek 50 mikrogrammi radiofarmatseutiline komplekt

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 50 mikrogrammi tilmanotsepti.

Radionukliid ei ole osa komplektist.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Radiofarmatseutiline komplekt.

Viaal sisaldab steriilset, mittepürogeenset, valget kuni valkjat lüofiliseeritud pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Ravim on ainult diagnostiliseks kasutamiseks.

Radioaktiivselt märgistatud Lymphoseek on näidustatud esmast kasvajat drenivate valvurlümfisõlmede visualiseerimiseks ja operatsiooniaegseks avastamiseks rinnavähi, melanoomi või suuõõne lamerakulise kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel.

Välise visualiseerimise ja operatsiooniaegse hindamise võib läbi viia gammadetektoriga.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Ravim on mõeldud kasutamiseks ainult haiglas.

Ravimit tohivad manustada ainult väljaõppinud meditsiinitöötajad, kellel on tehnilised eriteadmised valvurlümfisõlmede kaardistamise protseduuride läbiviimises ja tõlgendamises.

Annustamine

Soovitav annus on 50 mikrogrammi tilmanotsepti, mis on radioaktiivselt märgistatud tehneetsiumiga (^{99m}Tc) radioaktiivsuse tasemel 18,5 MBq, kui operatsioon tehakse samal päeval, või radioaktiivsuse tasemel 74 MGq, kui operatsioon tehakse järgmisel päeval. Annust 50 mikrogrammi ei tohi kohandada kehamassi erinevuste järgi. Süstitav kogus ei tohiks sisaldada kokku rohkem kui 50 mikrogrammi tilmanotsepti radioaktiivsusega kokku 74 MBq annuse kohta.

Pildistamise soovitatav minimaalne ooteaeg pärast süstimist on 15 minutit. Operatsiooniaegne lümfisüsteemi kaardistamine võib alata juba 15 minutit pärast süstimist.

Patsientidele, kelle operatsioon on kavandatud süstimise päevale, manustatakse 18,5 MGq tehneetsiumiga (^{99m}Tc) radioaktiivselt märgistatud ravimit. Kavandatud operatsioon ja operatsiooniaegne tuvastamine peaks toimuma 15 tunni jooksul.

Patsientidele, kelle operatsioon on kavandatud süstimisjärgsele päevale, manustatakse 74 MGq tehneetsiumiga (^{99m}Tc) radioaktiivselt märgistatud ravimit. Kavandatud operatsioon ja operatsiooniaegne tuvastamine peaks toimuma 30 tunni jooksul.

Erirühmad

Maksakahjustus või neerupuudulikkus

Nendele patsientidele manustamise toiming tuleb võimaliku suurenenud kiiritusdoositõttu hoolikalt läbi mõelda. Kiirgusdoos, mille patsient saab, ei ületa 2,28 mSv isegi siis, kui ei eritata ühtegi 74 MBq annust.

Ravimiga ei ole tehtud ulatuslikke annusevahemiku ja annuse korrigeerimise uuringuid tavaelanikkonna ja patsientide erirühmade seas. Tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsepti farmakokineetikat neerupuudulikkuse või maksapuudulikkusega patsientidel ei ole iseloomustatud (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid

65-aastasi või vanemaid patsiente (32%) uuriti kliinilistes uuringutes; ohutusprobleeme ei tuvastatud. Annust ei ole vaja vanuse alusel korrigeerida.

Lapsed

Lymphoseeki ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ravim tuleb enne patsiendile manustamist radioaktiivselt märgistada. Radioaktiivselt märgistatud ravim on ilma nähtavate osakesteta selge, värvitu lahus.

Pärast radioaktiivselt märgistamist võib ravimi manustada kas intradermaalse, subkutaanse, intratumoraalse või peritumoraalse süstega.

Melanoomi korral manustatakse ravim intradermaalselt ühe süstega või mitme jagatud süstega.

Rinnavähi korral manustatakse ravim intradermaalselt, subareolaarselt (üks süste või mitu osasüstet) või peritumoraalselt (mitu osasüstet).

Suuõõne lamerakulise kartsinoomi korral on manustamine peritumoraalne (mitme jagatud süstega).

Iga 50-mikrogrammine viaal sisaldab lisaks ületäidet, et tagada 50 mikrogrammi tilmanotsepti anumast eemaldamise võimalikkust. Siiski tuleb viaal juhendi järgi ette valmistada ja ühe patsiendi annuseks kasutada 50-mikrogrammist osa.

Üksikud süstemahud ei tohi ületada 0,5 ml või olla väiksemad kui 0,1 ml. Süstimise kogumaht ei tohi ületada 1,0 ml või olla väiksem kui 0,1 ml. Ravimi lahjendamine suuremas mahus kui 1,0 ml võib mõjutada Lymphoseeki *in vivo* jaotumist.

Valmistamisjuhised ja radiofarmatseutikumi radiokeemilise puhtuse kontrolli juhend on lõigus 12.

Patsiendi ettevalmistus vt lõik 4.4.

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või radioaktiivselt märgistatud ravimi mis tahes koostisosa suhtes.

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Võimalik ülitundlikkus või anafülaktilised reaktsioonid

Alati tuleb arvestada ülitundlikkuse, sealhulgas raskekujuliste eluohtlike anafülaktiliste/anafülaktoidsete reaktsioonide võimalusega.

Kui ilmneb ülitundlikkus või tekivad anafülaktilised reaktsioonid, tuleb ravimi kasutamine viivitamata lõpetada ja vajadusel alustada intravenoosset ravi. Hädaolukorras kiireks tegutsemiseks peavad olema kohe kättesaadavad vajalikud ravimid ja seadmed, nagu intubatsioonitoru ja ventilaator.

Kasu/riski individuaalne hindamine

Iga patsiendi puhul peab kokkupuude kiirgusega olema õigustatud oodatava kasuga. Manustatud aktiivsus peab igal üksikjuhul olema nii madal kui on vajaliku diagnostilise teabe saamiseks võimalik.

Neeru- ja maksapuudulikkus

Nendel patsientidel tuleb hoolikalt kaaluda kasu ja riski suhet, sest nad võivad saada suurema kiirgusdoosi. Kiirgusdoos, mille patsient saab, ei ületa 2,28 mSv isegi siis, kui ei eritata ühtegi 74 MBq annust (vt lõik 4.2).

Patsiendi ettevalmistus

Patsient peab olema enne uuringut hästi hüdreeritud ja sage urineerimine esimestel uuringujärgsetel tundidel vähendab patsiendi kiiritust.

Erihoiatused

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab sisuliselt naatriumivaba.

Ettevaatusabinõud seoses keskkonnaohuga vt lõik 6.6.

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lymphoseekile väga suurte koguste märkainete või muude ajaliselt või anatoomiliselt lähedaste süsteainete lisamine võib mõjutada Lymphoseeki *in vivo* jaotumist. Lisamärkaineid ei tohiks süstida 30 minuti jooksul pärast Lymphoseeki manustamist.

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Kui radiofarmatseutikume kavatakse manustada viljastumisvõimelistele naistele, on tähtis teha kindlaks võimalik rasedus. Iga naise puhul, kellel on menstruatsioon ära jäänud, tuleb eeldada rasedust, kuni ei ole tõendatud vastupidist. Kui kahtlustatakse rasedust (näiteks kui menstruatsioon on ära jäänud või kui menstruatsioonid on eberegulaarsed), tuleb võimalusel kaaluda alternatiivsete, ioniseeriva kiirguse mittepõhinevate meetodite kasutamist.

Rasedus

Lymphoseeki kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Reproduktsoonitoksilisuse loomuringuid ei ole läbi viidud ja ei ole teada, kas Lymphoseek võib avaldada lootele kahjulikku mõju, kui seda manustatakse rasedale naisele.

Rasedal naisel radionukliidprotseduuri tegemisel saab kiirgusannuse ka loode. Raseduse ajal tohib seetõttu läbi viia ainult eluliselt vajalikke uuringuid, kui oodatav kasu on palju suurem võimalikust riskist emale ja lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept eritub rinnapiima.

Enne radiofarmatseutilise preparaadi manustamist imetavale emale tuleb kaaluda radionukliidi manustamise edasilükkamist imetamise lõpetamiseni ja valida sobivaim radiofarmatseutiline preparaat, arvestades radioaktiivsuse eritumist rinnapiima. Kui manustamist peetakse vajalikuks, tuleb rinnaga toitmine katkestada 24 tunniks ning väljalüpsstud rinnapiim ära visata.

Fertiilsus

Fertiilsuse loomuuuringuid ei ole Lymphoseeki läbi viidud.

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Lymphoseek ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8. Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

553 patsiendiga läbi viidud kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamad kõrvaltoimed järgmised:

- ärritus süstekohas (0,7%; 4 patsienti 553st)
- valu süstekohas (0,2%; 1 patsient 553st).

Muid kõrvaltoimeid esines aeg-ajalt ning need olid mööduka raskuse ja lühikese kestusega.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes on hinnatud allpool loetletud kõrvaltoimete sagedust 553 18-aastaselt ja vanemal isikul, kellele manustati Lymphoseeki. Kõrvaltoimed olid ajaliselt seotud Lymphoseeki manustamisega ja võisid olla tingitud patsientidele manustatud muudest ravimitest või kirurgilistest protseduuridest.

Kliiniliste uuringute ajal täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool sageduse kategooriate alusel.

Sageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Ravimi kõrvaltoime
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt: hüperkaltseemia
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt: afaasia, pearinglus, peavalu, paresteesia
Nägemishäired	Aeg-ajalt: ähmane nägemine
Südamehäired	Aeg-ajalt: siinustahhükardia
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt: nahapunetus
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt: iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt: nahaärritus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt: valu jäsemetes, lihaste ja luustiku valu, kaelavalu, valu lõualuus
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt: uriinipakitsus, pollakisuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt: rinnanäärmevalu
Üldised häired ja manustamiskoha	Aeg-ajalt: ärritus süstekohas, valu süstekohas, kuumatunne

reaktsioonid	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt: valu süstekohas, seroom, haava avanemine

Kokkupuude ioniseeriva kiirgusega on seotud vähi tekkeriskiga ja pärilike defektide võimaliku arenguga. Et täiskasvanu (70 kg) efektiivdoos on 1,32 mSv maksimaalse soovitatava aktiivsuse 74 MBq manustamisel, eeldatakse, et nende kõrvaltoimete tekke tõenäosus on väike.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9. Üleannustamine

Süstitav kogus ei tohi sisaldada kokku rohkem kui 50 mikrogrammi tilmanotsepti maksimaalse radioaktiivsusega 74 MBq annuse kohta. Arvestades kogu süstitavat kogust, on pidev või äge üleannustamine ebatõenäoline.

Kliinilisi tagajärgi ei täheldatud annuste puhul, mis ületasid 3,7 korda Lymphoseeki soovituslikku annust inimestel, või loomadel 390 korda tilmanotsepti eeldatavat plasmakontsentratsiooni inimestel.

Tilmanotseptiga kiirituse üledoosi manustamisel tuleb võimaluse korral vähendada patsiendi neeldumiskoosi, suurendades radionukliidi eritumist organismist vedeliku tarbimise ja sageda urineerimisega või forsseeritud diureesi ja põie sageda tühjendamisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diagnostilised radiofarmatseutikumid, kasvajate kindlakstegemine, ATC-kood: V09IA09.

Toimemehhanism

Lymphoseek on retseptoritele suunatud radiofarmatseutikum, mis läbib kiiresti lümfisooned; see on bioloogiliselt suunatud esmastele peamistele prognostilistele drenivatele lümfisõlmedele (valvurlümfisõlmedele), koguneb ja säilib neis. Toimeaine tilmanotsept seostub spetsiifiliselt mannoosiga seonduvate retseptorvalkudega (CD206), mis paiknevad makrofaagide ja dendriitrakkude pinnal. Lümfisõlmedes on makrofaage suurel hulgal.

Tilmanotsept on makromolekul, mis koosneb mitmest dietüleenetriamiinpentaäädikhappe (DTPA) ja mannoosi üksusest, mis on kõik sünteetiliselt lisatud 10 kDa dekstraantumale. Mannoos toimib retseptori substraadina ja dietüleenetriamiinpentaäädikhape toimib kelaatava aina tehneetsiumiga (^{99m}Tc) märgistamiseks. Tilmanotsepti keskmine diameeter on 7 nm ja molekuli selline väike suurus võimaldab suurendada siiret lümfaatilistesse kanalitesse, mille tulemuseks on kiire ja järjepidev süstekoha kliirens.

Pärast lahustamist ja märgistamist on Lymphoseek ette nähtud süstimiseks kasvaja lähedusse ja kasutamiseks eesmärgiga tekitada operatsioonieelne gammadetektorkujutis statsionaarse gammakaamera (stsintigraafia), üksikfootoni emissiooni kompuutertomograafia (SPECT) või SPECTi ja kompuutertomograafiaga (SPECT/CT) ja/või operatsiooni ajal gammadetektori anduriga, et lokaliseerida valvurlümfisõlmed kasvajat drenivates lümfiteedes.

In vitro uuringutes seondus tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept spetsiifiliselt ja tugevalt inimese CD206 retseptoritega, peamise seondumiskoha afiinsusega $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. Esimese faasi kliinilistes uuringutes akumulatsioon 30 minuti pärast ligikaudu 0,5–1,8% annusest drenivates lümfisõlmedes

spetsiifilise seondumise teel. Tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsepti seondumine ei sõltu kasvaja liigist ega raskusastmest.

Kliiniline efektiivsus

Kolmanda faasi kliinilistes uuringutes oli tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept valvurlümfisõlmedes tuvastatav 10 minuti jooksul. Välisest gammakujutise analüüsist nähtus, et seondunud tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept säilib samades lümfisõlmedes kuni 30 tundi. Operatsioonieelne lümfotsintigraafia viidi läbi 100% melanoomipatsientidel, 100%-l pea- ja kaela lamerakulise kartsinoomiga patsientidest ja 82%-l rinnavähiga patsientidel. Üldine vastavuse määr operatsioonieelses lümfotsintigraafias lümfisõlmede lokaliseerimise (määratud radioaktiivsuse tuvastamisega) ja operatsiooniaegse lümfisõlmede uuringu vahel oli 97,8% kõigi patsientide puhul.

Nii tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsepti kui ka sinise vitaalvärvainega kaardistatud rinnavähiga patsientide kolmanda faasi kliinilistes uuringutes lokaliseerus fikseeritud mõju metaanalüüside kohaselt tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept 99,91%-l patsientidest keskmise tulemusega 2,08 lokaliseeritud valvurlümfisõlme patsiendi kohta. Need määrad olid oluliselt kõrgemad ($p < 0,0001$) võrreldes Euroopa kliinilises praktikas kasutatavate kolloidse lümfisüsteemi kaardistusainete kohta avaldatud kirjandusest pärit lokaliseerimismäärade juhusliku mõju metaanalüüsiga. Kahe kolmanda faasi uuringu fikseeritud mõju metaanalüüsis lokaliseerus tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept 99,99%-s vitaalsinise värvainega siniseks värvitud eemaldatud lümfisõlmedest (vastavus). Teisel juhul lokaliseerus vitaalsinine värvaine 66,96%-s tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotseptiga märgistatud eemaldatud lümfisõlmedest (ümberpööratud vastavus).

Nii tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsepti kui ka sinise vitaalvärvainega kaardistatud melanoomiga patsientide kolmanda faasi kliinilistes uuringutes lokaliseerus fikseeritud mõju metaanalüüside kohaselt tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept 99,89%-l patsientidest keskmise tulemusega 2,30 lokaliseeritud valvurlümfisõlme patsiendi kohta. Need määrad olid oluliselt kõrgemad ($p < 0,0001$) võrreldes Euroopa kliinilises praktikas kasutatavate kolloidse lümfisüsteemi kaardistusainete kohta avaldatud kirjandusest pärit lokaliseerimismäärade juhusliku mõju metaanalüüsiga. Kahe kolmanda faasi uuringu fikseeritud mõju metaanalüüsis lokaliseerus tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept 99,99%-s vitaalsinise värvainega siniseks värvitud eemaldatud lümfisõlmedest (vastavus). Teisel juhul lokaliseerus vitaalsinine värvaine 63,50%-s tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotseptiga märgistatud ekstsideeritud lümfisõlmedest (ümberpööratud vastavus).

Ühes kolmanda faasi kliinilises uuringus, mis viidi läbi suuõõne või naha lamerakulist kartsinoomi põdevate patsientidega, lokaliseerus tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept valvurlümfisõlmedes 97,59%-l patsientidest, kelle lümfisõlmi uuriti. Seoses lümfisõlmede täielikust eemaldamisest pärit lümfisõlmede kogu patoloogilise staadusega lokaliseeris tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept õigesti varjatud metastaatilist kasvajat prognoosivates valvurlümfisõlmedes 38 patsiendil 39st, valenegatiivse tulemuse määr oli 2,56%. Tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsepti lokaliseerunud lümfisõlmede patoloogiaga pärispositiivsete ja pärisnegatiivsete patsientide määramise üldine täpsus oli 98,80%.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Lymphoseeki uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pahaloomuliste soliidtuumorite lümfiringe visualiseerimiseks diagnostika otstarbel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2. Farmakokineetilised omadused

Lõpule on viidud kaks esimese faasi kliinilist uuringut rinnavähiga patsientidega ja üks esimese faasi uuring melanoomiga patsientidega. Uuringute eesmärk hõlmas Lymphoseeki radiofarmakokineetilist hindamist.

Jaotumine

Ühes esimese faasi uuringus, mis viidi läbi rinnavähiga patsientidega, näitas Lymphoseek kõigi kolme uuritud annuse puhul (4, 20 ja 100 mikrogrammi) süstekoha kiiret kliirensit (eliminatsioonimäärade konstandid vahemikus 0,222/h ... 0,278/h). Tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsepti sidumine esmastes valvurlümfisõlmedes suurenes sõltuvalt annusest ($p = 0,009$): Lymphoseeki süstimine annuses 4, 20 ja 100 mikrogrammi andis tulemuseks esmaste valvurlümfisõlmede tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsepti tasemed

(L_{SN}) vastavalt $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol ja $10,58 \pm 8,43$ pmol. Esmase valvurlümfisõlmeni jõudnud süstitud annuse protsent ($\%ID_{SN}$) Lymphoseeki annuserühmades 4, 20 ja 100 mikrogrammi oli vastavalt $0,05\% \pm 0,10\%$, $0,52\% \pm 0,38\%$, $0,21\% \pm 0,17\%$. Kahe annuse plasma $\%ID$ grammi kohta oli kõige kõrgem 4 tunni pärast; 4- ja 100-mikrogrammist annuste keskmised väärtused olid vastavalt $0,0090 \%/g \pm 0,0048 \%/g$ ja $0,0039 \%/g \pm 0,0046 \%/g$. 20-mikrogrammine annus saavutas kõrgeima taseme 2,5 tunni pärast, keskmine $\%ID/g$ $0,0023 \%/g \pm 0,0005 \%/g$.

Teises rinnavähipatsientidega läbi viidud esimese faasi uuringus, kus patsientidele süstiti 20 mikrogrammi Lymphoseeki, oli tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsepti keskmise eliminatsioonimäära konstant $0,299/h$ ja ravimi poolväärtusaeg süstekohas 2,6 h. $\%ID_{SN}$ oli $1,68\% \pm 1,22\%$ rühmas, kus süstimise ja operatsiooni vahele jäi 3 tundi, ja $1,81\% \pm 2,19\%$ rühmas, kus Lymphoseeki süstimise ja operatsiooni vaheline aeg oli 16 tundi.

Esimese faasi uuringus, mis viidi läbi melanoomiga patsientidega, kadus Lymphoseek kõigi kolme uuritud annuse puhul (20, 100 ja 200 mikrogrammi) süstekohast nii, et eliminatsioonimäära konstandid olid vahemikus $0,227/h \dots 0,396/h$, mille tulemusena ravimi poolväärtusaeg süstekohal oli 1,75–3,05 tundi). Tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsepti sidumine esmastes valvurlümfisõlmedes suurenes sõltuvalt annusest: Lymphoseeki süstimine annuses 20, 100 ja 200 mikrogrammi andis tulemuseks tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsepti L_{SN} -väärtused vastavalt $5,01 \pm 8,02$ pmol, $17,5 \pm 13,7$ pmol ja $58,2 \pm 41,2$ pmol. $\%ID_{SN}$, mis seoti esmase lümfisõlmelega, oli 0,50% Lymphoseeki 20-mikrogrammise annuse puhul, 0,35% annuse 100 mikrogrammi puhul ja 0,58% annuse 200 mikrogrammi puhul. Kahe annuse plasma $\%ID$ grammi kohta oli kõige kõrgem 15 minuti pärast; 20- ja 200-mikrogrammist annuste keskmised väärtused olid vastavalt $0,0104 \%/g \pm 0,0135 \%/g$ ja $0,0065 \%/g \pm 0,0082 \%/g$. 100-mikrogrammine annus saavutas kõrgeima taseme 1 ja 2 tunni pärast, keskmine $\%ID/g$ $0,0018 \%/g \pm 0,001 \%/g$ kummalgi ajahetkel.

Eritumine

Tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept eritub peamiselt neerude kaudu. Tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsepti metabolismi ei ole katseliselt uuritud. Tilmanotsept võib metaboliseeruda maksas selle koostimolekulideks, nimelt dekstraaniks (mis väljutatakse neerude kaudu ja/või metaboliseerub glükoosiks), mannoosiks (endogeenne suhkur) ja dietüleentriamiinpentaadikhappeks (mis väljutatakse neerude kaudu). Nagu kõikide üldiste metaboliitide puhul, eriti nende puhul, kus maks mängib väljutamisel olulist rolli, võib tõenäoliselt esineda ka tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsepti sapi kaudu eritumist.

Maksa, neerude ja põie $\%ID$, arvatuna rinnavähiga patsientide kogu keha skaneeringust 1, 2,5 ja 12 tundi pärast manustamist, oli kogu aeg väiksem kui 2,6% (kõik annused koos). Maksa, neerude ja põie $\%ID$, arvatuna rinnavähiga patsientide kogu keha skaneeringust 1 ja 12 tundi pärast manustamist, oli 1 tunni pärast vahemikus 1,1–3,1% ja langes 12 tunni möödudes vähem kui 1%.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, üksik- ja korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

trehaloosdihüdraat
glütsiin (E640)
naatriumaskorbaat (E301)
tinakloriidihüdraat (E512)
naatriumhüdrosiid (E524)
soolhape, lahjendatud (E507)

6.2. Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6 ja 12.

6.3. Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

18 kuud.

Pärast radioaktiivset märgistamist:

6 tundi. Hoida temperatuuril kuni 25 °C, kasutades sobivat kiirguskaitset.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel.

6.4. Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadile radioaktiivse märgistuse lisamist vt lõik 6.3.

Radiofarmatseutilisi preparaate tuleb säilitada radioaktiivsete materjalide säilitamise riiklike juhiste kohaselt.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi läbipaistvast klaasist 4 ml viaal bromobutüülkummist korgiga, mis on suletud eemaldatava kattega. Üks viaal sisaldab 50 mikrogrammi tilmanotsepti.

Pakendis 5 viaali.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldhoiatus

Radiofarmatseutilisi preparaate tohivad käsitseda ja manustada ainult volitatud isikud spetsiaalsetes kliinilistes tingimustes. Preparaadi üleandmine, säilitamine, kasutamine, transport ja hävitamine peavad vastama pädevate asutuste eeskirjadele ja/või olema reguleeritud vastavate litsentsidega.

Radiofarmatseutilisi preparaate peab kasutaja ette valmistama viisil, mis vastab nii kiirgusohutuse kui ka ravimikvaliteedi nõuetele. Samuti tuleb järgida aseptikanõudeid.

Viaali sisu on ette nähtud kasutamiseks ainult Lymphoseeki ettevalmistamisel ja radioaktiivsel märgistamisel ning seda ei tohi manustada otse patsiendile ilma ettevalmistusprotseduurita. Iga 50-mikrogrammine viaal sisaldab lisaks ületäidet, et tagada 50 mikrogrammi tilmanotsepti anumast eemaldamise võimalikkust. Siiski tuleb viaal juhendi järgi ette valmistada ja ühe patsiendi annuseks kasutada 50-mikrogrammist osa; allesjäänud materjal tuleb hävitada pärast ettevalmistamist ja kasutamist, vt lõik 12.

Juhised ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks ja radioaktiivseks märgistamiseks on lõigus 12.

Radioaktiivselt märgistatud ravim on ilma nähtavate osakesteta selge, värvitu lahus.

Kui viaal saab kahjustada mistahes hetkel ravimi valmistamise ajal, ei tohi seda kasutada.

Ravimi manustamise protseduurid peavad tagama minimaalse ravimi saastumise ja personali kiiritamise riski. Kaitsevahendite kasutamine on kohustuslik.

Komplekti sisu ei ole enne radiomärgistamist radioaktiivne. Pärast naatriumpertehmetaadi (^{99m}Tc) lisamist tuleb säilitada lõpliku ravimpreparaadi piisavat kiirgusvarjestust.

Radioaktiivsete ravimpreparaatide manustamine on teistele isikutele ohtlik välise kiirguse või uriinist, oksest jne lähtuvast saaste tõttu. Seetõttu tuleb võtta kasutusele kiirguskaitse ettevaatusabinõud vastavalt kohalikele seadustele.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/955/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. september 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

11. DOSIMEETRIA

Tehneetsiumi (^{99m}Tc) toodetakse ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) generaatori abil ja see laguneb, emiteerides gammakiirgust keskmise energiaga 140 keV ja poolväärtusajaga 6,02 tundi tehneetsiumiks (^{99m}Tc), mida selle poolväärtusaega $2,13 \times 10^5$ aastat arvestades võib pidada peaaegu stabiilseks.

Mitmete elundite kiirgusdoosi hindamine põhineb meditsiinilise kehasisese kiirgusdoosi (*Medical Internal Radiation Dose, MIRD*) referentsinimese ja MIRD S-väärtustel ning on arvutatud elundites jaotumise ja vere kliirensi bioloogiliste andmete alusel.

Keskmise patsiendi (70 kg) elundite ja kudede kiirgusdoosid radioaktiivselt märgistatud Lymphoseeki MGq kohta on toodud tabelites 1 ja 2.

Tabel 1. Lymphoseeki eeldatav imenduv annus rinnavähiga patsientidel^a

Hinnanguline kiirguse absorbeerunud annus rinnavähi puhul, mGy/MBq	
Sihtorgan	Täiskasvanud
aju	0,0002
rind (süstekoht)	0,0897
sapipõie sein	0,0019
jämesoole alaosa sein	0,0007
peensool	0,0005
magu	0,0010

jämesoole ülaosa sein	0,0007
neer	0,0101
maks	0,0018
kopsud	0,0020
lihas	0,0005
munasarjad	0,0101
punane luuüdi	0,0007
luu	0,0010
põrn	0,0015
munandid	0,0027
tüümus	0,0063
kilpnääre	0,0048
kusepõis	0,0032
kogu keha (veri) ^b	0,0011
Efektiivne annus (E) (mehed, mSv/MBq)	0,01600
Efektiivne annus (E) (naised, mSv/MBq)	0,01785

^a Arvutatud 18 rinnavähiga patsiendi andmete põhjal, kellele tehti neli peritumoraalset Lymphoseeki süstet annuses 4, 20 ja 100 mikrogrammi.

^b Veri esindab kogu keha ekspositsiooni eraldi teiste organite ja kudede sõltumatutest mõõtmistest.

Tabel 2. Lymphoseeki eeldatav imenduv annus melanoomiga patsientidel^a

Hinnanguline kiirguse absorbeerunud annus melanoomi puhul, mGy/MBq	
Sihtorgan	Melanoomiga täiskasvanud
aju	0,0050
rind (süstekoht)	0,0427
sapipõie sein	0,0038
jämesoole alaosa sein	0,0031
peensool	0,0032
magu	0,0030
jämesoole ülaosa sein	0,0031
neer	0,0150
maks	0,0050
kopsud	0,0032
lihas	0,0024
munasarjad	0,0162
punane luuüdi	0,0027
luu	0,0047
põrn	0,0032
munandid	0,0056
tüümus	0,0031
kilpnääre	0,0025
kusepõis	0,0076
kogu keha (veri) ^b	0,0030
Efektiivne annus (E) (mehed, mSv/MBq)	0,01094
Efektiivne annus (E) (naised, mSv/MBq)	0,01357

^a Arvutatud 18 melanoomiga patsiendi andmete põhjal, kellele tehti neli intradermaalset Lymphoseeki süstet annuses 20, 100 ja 200 mikrogrammi.

^b Veri esindab kogu keha ekspositsiooni eraldi teiste organite ja kudede sõltumatutest mõõtmistest.

12. RADIOFARMATSEUTILISE PREPARAADI VALMISTAMISE JUHEND

Kiirgusohutus – ravimi käitlemine

Lymphoseeki käitlemisel kasutage veekindlaid kindaid, tõhusat kiirgusvarjestust ja asjakohaseid turvameetmeid, et vältida patsiendi, kutsetöötajate, kliinilise personali ja teiste isikute tarbetut kiiritamist.

Radiofarmatseutikume tohivad kasutada tervishoiutöötajad või neid kasutatakse nende tervishoiutöötajate järelevalve all, kes on kvalifitseerunud radionukliidide ohutu kasutamise ja käitlemise eriväljaõppe ja kogemuste kaudu ning kelle kogemuse ja väljaõppe on kiitnud heaks asjakohane valitsusasutus, kes on volitatud litsentsima radionukliidide kasutamist.

Juhised tilmanotsepti pulbri 50-mikrogrammise viaali radioaktiivseks märgistamiseks tehneetsiumiga (^{99m}Tc) üldised kaalutlused

Komplekti viaalid on steriilsed, mittepürogeensed ja on ette nähtud kasutamiseks vaid Lymphoseeki ettevalmistamisel. Komplekti ettevalmistamata viaali sisu ei tohi otse patsiendile manustada. Manustamiskõlblikuks muutmisel ja manustamisel tuleb järgida aseptilise protseduuri reegleid.

Manustamiskõlblikuks muutmisel ja manustamise ajal tuleb järgida asjakohaseid kiirgusohutuse ettevaatusabinõusid. Kasutage kiirituse vältimiseks radioaktiivselt märgistatud Lymphoseeki käideldes kiirgusvarjestust.

Kasutage ainult tehneetsiumi (^{99m}Tc) generaatorist saadud eluaati, mida elueeriti eelnevalt 8 tundi. Suurima radiokeemilise puhtuse saavutamiseks lahustage värskest elueeritud tehneetsiumi (^{99m}Tc) generaatoreluaadiga.

Tehneetsiumi (^{99m}Tc) märgistusreaktsioonid sõltuvad tinaiooni säilimisest redutseeritud olekus. Selle komplekti lahustamiseks ei tohi kasutada naatriumpertehneetaadi (^{99m}Tc) preparaate, mis sisaldavad oksüdante. Viaalid on suletud lämmastiku keskkonnas; õhk või hapnik on viaali sisule ohtlikud ja seetõttu ei tohi viaali ventileerida.

Lymphoseeki radioaktiivselt märgistatud süstelahus tuleb kasutada ära 6 tunni jooksul pärast lahustamist. Samal päeval toimuva operatsiooni korral peab annus manustamise hetkel sisaldama vähemalt ettenähtud tasemel ^{99m}Tc radioaktiivsust (18,5 MBq) või järgmisel päeval toimuva operatsiooni korral (74 MBq).

Süsteemide määramine

Lymphoseeki võib manustada patsiendile kas ühe süste või mitme süstena. Enne manustamiskõlblikuks muutmist määrake kindlaks kavandatud süstetehnika ja süstete arv, mida kasutatakse antud patsiendi puhul. Igaks süsteks tuleb ette valmistada eraldi süstal. Süstalde kavandatud arvu ja patsiendile tehtavate süstete kavandatud kogumahu põhjal määrake kindlaks radioaktiivselt märgistatud Lymphoseeki ettevalmistatud viaali maht.

Iga Lymphoseeki viaal sisaldab lahustatuna ja radioaktiivselt märgistatuna 50 mikrogrammi ravimit koos lisatud ületäitega, kui see valmistati ette vastavalt juhiste ning manustatakse, nagu on märgitud tabelis 3. Ületäide on 12,5 mikrogrammi, et oleks võimalik testida radiokeemilist puhtust ja tagada 50 mikrogrammi tilmanotsepti anumast eemaldamise võimalikkust. Viaali kogu sisu ei tohi manustada ühele patsiendile. Radioaktiivselt märgistatud ravimpreparaat tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul alates ettevalmistamisest. Hävitage kasutamata jäänud preparaat.

Tabel 3. Lymphoseeki süsted süstemahu järgi

Süstete soovitud arv	Süstitav kogumaht	Lymphoseeki viaali lahuse kogumaht
1 x 0,1 ml süste	0,1 ml	0,125 ml
5 x 0,1 ml süstet või 2 x 0,25 ml süstet või 1 x 0,5 ml süstet	0,5 ml	0,625 ml
5 x 0,2 ml süstet või 4 x 0,25 ml süstet või 2 x 0,5 ml süstet	1,0 ml	1,25 ml

Ettevalmistamise meetod

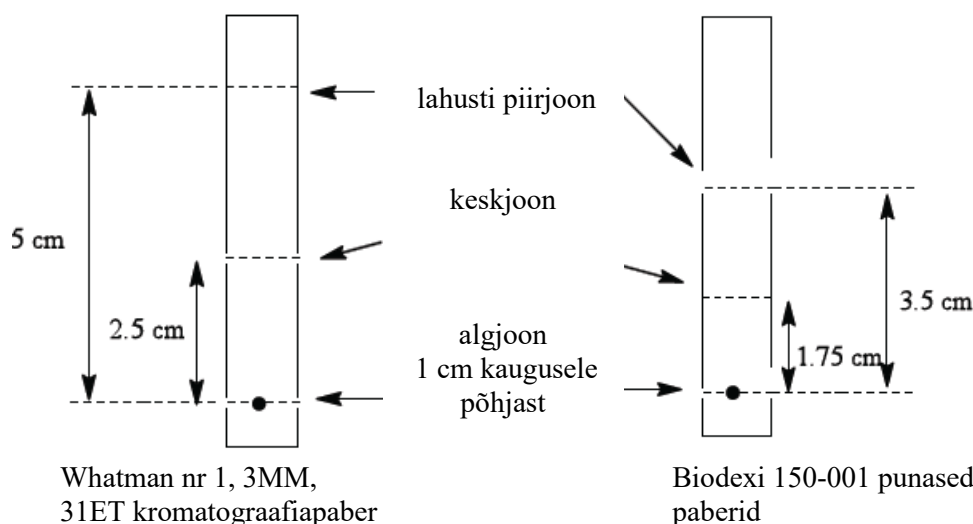
Komplektist võetud Lymphoseeki radioaktiivselt märgistatud süstelahuse ettevalmistamisel järgitakse alljärgnevat aseptilist protseduuri.

- Enne radioaktiivselt märgistamist tuleb kontrollida, kas tilmanotsepti pulbri viaal on täiesti terve ja kahjustamata. Viaali ei tohi kasutada, kui see näib olevat kahjustatud.
- Radiomärgistamiseks kasutatakse tehneetsiumi (^{99m}Tc) generaatorist 8 tunni jooksul pärast elueerimist saadud naatriumpertehnetaadi (^{99m}Tc) lahust.
- Tilmanotsepti pulbri viaali ei tohi enne radiomärgistamist või selle ajal ventileerida.
- Sterilse süstlaga tõmmatakse aseptiliselt umbes 23,1 MBq või 92,5 MBq või naatriumpertehnetaadi (^{99m}Tc) lahust umbes 0,125 ml (0,125 ml ettevalmistatud lahust mahutava viaali korral) või umbes 0,5 ml (0,625 ml või 1,25 ml ettevalmistatud lahust mahutava viaali korral). Süstlas oleva tehneetsiumi (^{99m}Tc) aktiivsus määratakse kindlaks radiomeetriga.
- Enne radiomärgistamist kirjutatakse üles radioaktiivsuse, viaalis manustamiskõlblikuks muudetud lahuse maht, kuupäev ja kellaaeg, kõlblikkusaeg ja partii number selleks ettenähtud kohta radioaktiivse ravimpreparaadi viaali etiketil ja etikett kinnitatakse tilmanotsepti pulbri viaalile. Viaal asetatakse kiirgusvarjesse ja vahesein desinfitseeritakse alkoholiga.
- Tilmanotsepti pulbri viaali lisatakse aseptiliselt naatriumpertehnetaadi (^{99m}Tc) lahus (etapist d eespool). Nõela välja tõmbamata eemaldatakse võrdne kogus gaasi pealisruumist. Mitte ventileerida.
- Nõel eemaldatakse, viaali keerutatakse õrnalt sisu segamiseks ja seejärel lastakse seista toatemperatuuril vähemalt 15 minutit.
- Vajadusel lisatakse aseptiliselt süstimiseks mõeldud steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust tilmanotsepti pulbri viaalis olevasse radioaktiivselt märgistatud ravimpreparaati, et suurendada maht manustamiskõlbliku viaali mahuni 0,125 ml, 0,625 ml või 1,25 ml enne süstla (süstalde) täitmist patsiendile vajaliku annusega. Rõhu normaliseerimiseks eemaldatakse võrdne kogus pealisruumi gaasi.
- Radiomärgistatud viaali radioaktiivse kiirguse koguenergia määratakse kindlaks radiomeetriga. Tehneetsiumi (^{99m}Tc) aktiivsuse kontsentratsioon, üldmaht, mõõtmise aeg ja kuupäev, kõlblikkusaeg ja partii number kirjutatakse komplektiga kaasas olevale etiketile. Etikett kinnitatakse alusele.
- Raadioaktiivselt märgistatud ravimpreparaadi radiokeemiline puhtus määratakse kindlaks allpool kirjeldatud viisil.
- Vajalik kogus radioaktiivset ravimpreparaati tõmmatakse vajalikul arvul süstaldesse. Süstalt (süstlaid) analüüsitakse radiomeetris. Radioaktiivsuse tugevus, analüüsi kuupäev ja kellaaeg, maht ja aegumistähtaeg (see ei tohi ületada 6 tundi alates ettevalmistamise ajast) kirjutatakse süstla etiketile ja etikett kinnitatakse süstlale (süstaldele).
- Radioaktiivselt märgistatud ravimpreparaati hoitakse kiirgusvarjes. Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Kasutada etiketil märgitud kasutusaja jooksul.

Radioaktiivselt märgistatud Lymphoseeki radiokeemilise puhtuse määramine

Radioaktiivselt märgistatud Lymphoseeki radiokeemiline puhtus määratakse õhukese kihi kromatograafia (ITLC), kasutades kas Whatman nr 1, 3MM, 31 ET Chr või Biodexi 150-001 punaseid triipe (tselluloosist kromatograafiapaber), rakendades järgmist meetodit.

- Märkige algsete, keskmiste ja lahusti piirjoonte kromatograafiline riba pliiatsiga, nagu allpool näidatud:



- Väike tilk (3...10 mikrolitrit) radioaktiivselt märgistatud ravimpreparaati kantakse kromatograafiapaberi riba aljoone keskele.
- Pabeririba asetatakse kromatograafiakambrisse, mis sisaldab ilmutuslahusena 1 ml atsetooni. Lahustil lastakse kanduda lahusti piirjooneni (5 cm kaugusel Whatmani ribade alumisest servast ja 3,5 cm Biodexi riba alumisest servast). Riba võetakse kambrist välja, lastakse kuivada ja lõigatakse pooleks. Kumbagi riba loetakse sobiva radioaktiivsuse mõõteseadmega (doosikalibraatoriga või mitmekanalilise analüsaatoriga).
- Radiokeemiline puhtus (%RCP) arvutatakse järgmise valemi järgi:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{arv (aktiivsus) alumisel poolel}}{\text{arv (aktiivsus) alumisel poolel} + \text{arv (aktiivsus) ülemisel poolel}} \times 100$$

- Radioaktiivselt märgistatud Lymphoseeki ei tohi kasutada, kui radiokeemiline puhtus on väiksem kui 90%.

Kujutise saamine / valvurlümfisõlmede kaardistamine

Rinnavähi, melanoomi ja suuõõne lamerakulise kartsinoomiga seotud rakendused täiskasvanutel:

- Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele Lymphoseeki kuni 30 tundi enne operatsiooni. Tehneetsiumit (^{99m}Tc) lokaliseerivate valvurlümfisõlmede tuvastamiseks kasutati käeshoitavat gammaloendurit (olemas kõigil käeshoitavatel gammadetektorsondidel). Kliinilistes uuringutes, kus kasutati Lymphoseeki, rakendasid uurijad tehneetsiumi (^{99m}Tc) positiivseks lokaliseerimiseks künnise reeglit, mida hinnati, kasutades foonradioaktiivsuse tugevust, lisaks kolm standardhälvet keskmisest tausttasemest (s.t kolme sigma reegel, mis esindab > 99,7% tõenäolist erinevust taustast) [vt tabel 4]. Tausttugevus määrati tavaliselt koest vähemalt 20 sentimeetri kaugusel paiknevas süstekohas.

Tabel 4. Näited kolme sigma reegli põhise künnise kohta

Taustsisaldus ^a	Kolme sigma künnisväärtus
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^a Keskmiselt kolm 2-sekundilist või üks 10-sekundiline loendus

- Kõik lümfisüsteemi kaardistusained kasutavad jaotumiseks lümfisüsteemi elemente. Valvurlümfisõlmede kujutisena esitamine ja tuvastamine Lymphoseekiga sõltub selle konkreetsest molekulaarsest suunatusest ja seondumisest retikuloendoteliaalsete rakkudega lümfisõlmedes. Aluseks

oleva lümfisüsteemi struktuuri ja funktsiooni moonutamine eelneva ulatusliku operatsiooni, kiirguse või metastaatilise haiguse tõttu võib põhjustada Lymphoseeki vähenenud lokaliseerumise lümfisõlmedes. Kliiniliste uuringute kohaselt ei sõltu Lymphoseeki lokaliseerumise määr (protsent kõigist patsientidest, kellel on vähemalt üks nn kuum lümfisõlm) ja lokaliseerumise tase (kuumade sõlmede arv patsiendi kohta) radiofarmatseutilise ravimi süstimise tehnikast. Lymphoseeki kasutamise eesmärk on täiendada palpatsiooni, visuaalset kontrolli ja muid lümfisõlmede lokaliseerimiseks olulisi protseduure.

Operatsiooniaegne lümfisüsteemi kaardistamine gammakiirte avastamisega võib alata juba 15 minutit pärast süstimist ja 30 tunni jooksul (järgmisel päeval toimuva operatsiooni korral) alates Lymphoseeki manustamisest.

- Pärast Lymphoseeki süstimist võib läbi viia välise gammakiirte avastamisel põhineva visualiseerimise. Soovitav aeg operatsioonieelseks visualiseerimiseks on 15 minutit pärast süstimist, kuid see võib alata juba 10 minuti pärast. Tõhusa preoperatiivse visualiseerimise protseduur hõlmab planaarseid gammakaamera stsintigraafiat, üksikfootoni emissiooni kompuutertomograafiat (SPECT) või SPECTi ja kompuutertomograafiat (CT). Kuigi need täiendavad operatsiooniaegset gammasondeerimist, ei tohiks niimoodi saadud kujutisi pidada gammakiirguse avastamise pihusondiga tehtava asjatundliku ja põhjaliku operatsiooniaegse sondeerimise asendajaks.

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INEOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lymphoseek 50 mikrogrammi radiofarmatseutiline komplekt
tilmanotsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 50 mikrogrammi tilmanotsepti.

3. ABIAINED

Abiained:
trehaloosdihüdraat
glütsiin (E640)
naatriumaskorbaat (E301)
tinakloriidihüdraat
naatriumhüdrosiid (E524)
soolhape, lahjendatud (E507)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Radiofarmatseutilise preparaadi komplekt
5 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ravimi lahustamise ja radioaktiivse märgistamise juhised on pakendis.
Süstimiseks pärast radioaktiivset märgistamist.
Intradermaalne, subkutaanne, intratumoraalne või peritumoraalne kasutamine pärast radioaktiivset
märgistamist naatriumpertechnetaadiga (^{99m}Tc).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Radioaktiivselt märgistatud lahust võib kasutada 6 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/955/001 5 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lymphoseek 50 mikrogrammi radiofarmatseutiline komplekt
tilmanotsept

2. MANUSTAMISVIIS

Süstimiseks pärast radiomärgistamist naatriumpertehnetaadiga (^{99m}Tc).

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Sisaldab ületäidet.

Navidea

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Kleebitav silt kasutamiseks pärast radiomärgistamist

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lymphoseek 50 mikrogrammi süstelahus
tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept

Intradermaalne, subkutaanne, intratumoraalne või peritumoraalne kasutamine.

2. MANUSTAMISVIIS

Süstimiseks

3. KÕLBLIKUSAEG

Kasutada 6 tunni jooksul alates radiomärgistamisest.

Kõlblik kuni: _____ kellaeg/kuupäev

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Aktiivsus kokku: _____ MBq

Kogumaht: _____ ml

Kalibreerimisaeg: _____ kellaeg/kuupäev

6. MUU

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Sisaldab ületäidet.



B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Lymphoseek 50 mikrogrammi radiofarmatseutiline komplekt tilmanotsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga, kes juhendab protseduuri.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lymphoseek ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lymphoseeki kasutamist
3. Kuidas Lymphoseeki kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lymphoseeki säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lymphoseek ja milleks seda kasutatakse

Ravim on ette nähtud ainult diagnostiliseks kasutamiseks täiskasvanutele. See tähendab, et seda kasutatakse rinnanäärmevähi, melanoomi või suuõõnekasvajate korral, et saada haiguse kohta teavet. See ei ravi haigust.

Enne selle ravimi kasutamist segatakse viaalis olev pulber, mis sisaldab tilmanotsepti, radioaktiivse ravimiga naatriumpertehneetaat (sisaldab ^{99m}Tc), et valmistada aine nimetusega tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept.

Kuna tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept on vähesel määral radioaktiivne, saab sellega muuta kehaosade piirkondi arstidele nähtavaks, et aidata neil näha, kas vähk on levinud kasvaja lähedal paiknevatesse lümfisõlmedesse. Kasvajale lähimaid lümfisõlmi nimetatakse valvurlümfisõlmedeks. Nendesse lümfisõlmedesse levib vähk kõige tõenäolisemalt. Kui Lymphoseek on leidnud valvurlümfisõlmed, saab need eemaldada ja neid kontrollida, et näha, kas nendes on vähirakke. Lymphoseek leiab lümfisõlmed ja seda saab tuvastada spetsiaalse kaamera või detektoriga.

Lymphoseeki kasutamisel puutute kokku väikese koguse radioaktiivsusega. Teie arst ja nukleaarmeditsiini arst on otsustanud, et radiofarmatseutikumiga läbiviidavast protseduurist saadav kliiniline kasu on suurem kui kaasnevast kiirgusest tulenev oht.

2. Mida on vaja teada enne Lymphoseeki kasutamist

Lymphoseeki ei tohi kasutada

- kui olete tilmanotsepti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või radioaktiivselt märgistatud ravimpreparaadi mis tahes koostisosade suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lymphoseeki manustamist pidage nõu nukleaarmeditsiini arstiga:

- kui teil esines pärast eelmist Lymphoseeki manustamist mis tahes allergilise reaktsiooni nähte (loetletud lõigus 4);
- kui teil on probleeme neerude või maksaga (neeru- või maksahaigus).

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, sest ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Lymphoseek

Teatage oma nuklearmeditsiini arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite ja taimsete ravimite kohta.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne teile ravimi manustamist nõu oma nuklearmeditsiini arstiga.

Enne Lymphoseeki manustamist teavitage oma nuklearmeditsiini arsti, kui on vähimgi võimalus, et te võite olla rase, kui teil on menstruatsioon vahele jäänud või kui te toidate last rinnaga.

Kahtluse korral pidage nõu ravimi manustamisprotseduuri läbiviiva nuklearmeditsiini arstiga.

Kui te olete rase, manustab nuklearmeditsiini arst ravimit raseduse ajal vaid siis, kui oodatav kasu on suurem kui kaasnevad riskid.

Kui te toidate last rinnaga, tuleb rinnapiim 24 tunni jooksul pärast Lymphoseeki manustamist ära visata. Palun küsige oma nuklearmeditsiini arstilt, millal tohite imetamist jätkata.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Peetakse ebatõenäoliseks, et Lymphoseek mõjutaks teie autojuhtimise või masinate kasutamise võimet. Teie arst ja nuklearmeditsiini arst ütlevad teile, millal on ohutu pärast operatsiooni autoga sõita.

Lymphoseek sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab ühe annuse kohta vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi. See tähendab, et ravim on põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Lymphoseeki kasutada

Ravim on mõeldud kasutamiseks ainult haiglas.

Radiofarmatseutiliste ravimite kasutamist, käsitsemist ja hävitamist reguleerivad ranged eeskirjad.

Lymphoseeki kasutatakse ainult spetsiaalselt kontrollitud kohtades. Seda ravimit manustavad üksnes inimesed, kes on saanud vastava väljaõppe ja oskavad seda ohutult kasutada. Nad kannavad hoolt, et ravimit kasutatakse hoolikalt, ja selgitavad oma tegevust.

Protseduuri juhendab nuklearmeditsiini arst otsustab, milline on teie puhul kasutatav Lymphoseeki kogus. See on väikseim kogus, mis on vajalik soovitud teabe saamiseks.

Tavaliselt täiskasvanule manustatav soovitatav kogus on 18,5...74 MBq (megabekrelli, radioaktiivsuse väljendamiseks kasutatav ühik).

Annuse võib jagada väiksemateks kogusteks. See tähendab, et arst võib teha rohkem kui ühe süste kasvajat ümbritsevasse piirkonda.

Enne Lymphoseeki manustamist peate

järgima oma arsti või nuklearmeditsiini arsti juhiseid.

Lymphoseeki manustamine ja protseduuri läbiviimine

Lymphoseek süstitakse naha alla, nibu alla või kasvaja sisse või ümber. Koht sõltub kasvaja liigist.

Lymphoseeki manustatakse kas päev enne protseduuri või protseduuri päeval.

Protseduuri kestus

Teie nuklearmeditsiini arst teavitab teid protseduuri tavalisest kestusest.

Nuklearmeditsiini arst kasutab Lymphoseeki leidmiseks spetsiaalset kaamerat. Kirurg kasutab tehtud pilte, et näha, kus valvurlümfisõlmed asuvad. Kirurg kasutab ka seadet, mis leiab ravimi ^{99m}Tc osa. ^{99m}Tc näitab kirurgile, kus asuvad valvurlümfisõlmed.

Kui valvurlümfisõlm on leitud, eemaldab kirurg selle. Kui valvurlümfisõlmi on rohkem kui üks, eemaldatakse ka need. Seejärel kontrollitakse valvurlümfisõlmi, et näha, kas vähirakud on nendesse levinud.

Mida teha pärast Lymphoseeki manustamist

Nuklearmeditsiini arst teavitab teid, kui peate pärast ravimi manustamist järgima mingeid ettevaatusabinõusid. Küsimuste korral pöörduge oma nuklearmeditsiini arsti poole.

Kui teile manustati Lymphoseeki rohkem kui ette nähtud

Üleannustamine ei ole tõenäoline, sest te saate Lymphoseeki spetsiaalselt mõõdetud annuses, mida protseduuri juhendav nuklearmeditsiini arst väga täpselt kontrollib. Üleannustamise korral saate asjakohast ravi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma nuklearmeditsiini arstiga, kes protseduuri läbi viib.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Võimalikud kõrvaltoimed on muuhulgas järgmised:

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):

- ärritus või valu süstekohas (sealhulgas rind ja nahk)
- haavavalu, haava avanemine või vedeliku kogunemine operatsioonihaavas
- südamepeõõritus (iiveldus) või pearinglus
- nägemise hägustumine
- kõneraskused
- peavalu
- südame löögisageduse kiirenemine
- sage või pakiline urineerimisvajadus
- kuumatunne, torkimis- või kipitustunne jäsemetes, õlas, kaelas või lõuas
- õhetus
- kaltsiumi tase veres.

See radiofarmatseutiline ravim edastab madala koguse ioniseeritud kiirgust, mida seostatakse kasvaja ja kaasasündinud väärarengute vähese tekkeriskiga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lymphoseeki säilitada

Teil ei ole vaja seda ravimit säilitada. Seda ravimit säilitatakse spetsialisti vastutusel selleks ettenähtud

ruumides. Radiofarmatseutikume säilitatakse riiklike radioaktiivsete ainete säilitamise eeskirjade kohaselt.

Alljärgnev teave on üksnes spetsialistile.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Viaali hoida väliskarbis valguse eest kaitstuna.

Radioaktiivselt märgistatud lahus on stabiilne 6 tunni jooksul maksimaalsel temperatuuril 25 °C.

Radioaktiivselt märgistatud ravim on ilma nähtavate osakesteta selge, värvitu lahus. Ärge kasutage seda ravimit, kui näha on tahkeid osakesi ja/või värv on muutunud.

Radioaktiivselt märgistatud ravimid tuleb hävitada vastavalt radioaktiivsete ainete kohta kehtivatele riiklikele eeskirjadele. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lymphoseek sisaldab

- Toimeaine on tilmanotsept. Üks viaal sisaldab 50 mikrogrammi tilmanotsepti.
- Abiained on trehaloosdihüdraat, glütsiin (E640), naatriumaskorbaat (E301), tina(II)kloriididihüdraat, naatriumhüdroksiid (E524) ja lahjendatud soolhape (E507).

Kuidas Lymphoseek välja näeb ja pakendi sisu

Enne selle kasutamist segatakse pulbri viaal teise ravimi, naatriumpertehneetaadiga, et tekiks ühend nimetusega tehneetsium (^{99m}Tc) tilmanotsept.

Pakendi suurused

Klaasviaalid tarnitakse karbis, mis sisaldab 5 viaali.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lymphoseeki täielik ravimi omaduste kokkuvõte on esitatud eraldi dokumendina ravimi pakendis, eesmärgiga pakkuda tervishoiutöötajale selle radiofarmatseutilise ravimi manustamise ja kasutamise kohta täiendavat teaduslikku ja praktilist teavet.

Palun tutvuge ravimi omaduste kokkuvõttega [ravimi omaduste kokkuvõte peab olema karpi lisatud].

Ravimil on müügiluba lõppenud