

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## **LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lymphoseek 50 mikrogrammaa, valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

### **1. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi injektiopullo sisältää 50 mikrogrammaa tilmanoseptia.

Radionuklidi ei kuulu valmisteyhdistelmään.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### **2. LÄÄKEMUOTO**

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

Injektiopullo sisältää steriiliä, pyrogeenitonta valkoista tai luonnonvalkoista kylmäkuivattua jauhetta.

### **3. KLIINiset TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Radioleimattu Lymphoseek on tarkoitettu vartijaimusolmukkeiden, joihin imuneste primaaristen kasvainten alueelta kulkeutuu, kuvantamiseen ja leikkauksenaikaiseen tunnistamiseen aikuispotilailla, joilla on rintasyöpä, melanooma tai suuontelon paikallinen levyepiteelisyöpä.

Ulkoinen kuvantaminen ja leikkauksenaikainen arviointi voidaan tehdä gammailmaisimella.

#### **4.2 Annostus ja antotapa**

Käyttörajoitus: tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain sairaalakäyttöön.

Tätä lääkevalmistetta saavat antaa vain koulutetut terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on teknistä asiantuntemusta vartijaimusolmukkeiden kartoituksen tekemisessä ja tulkitsemisessa.

##### Annostus

Suositeltu annos on 50 mikrogrammaa tilmanoseptia, joka on leimattu 18,5 MBq:lla teknetiumia Tc 99m, jos leikkaus on samana päivänä, ja 74 MBq:lla teknetiumia Tc 99m, jos leikkaus on seuraavana päivänä. 50 mikrogramman annosta ei muuteta painon mukaan. Injektoitava kokonaismäärä on enintään 50 mikrogrammaa tilmanoseptia ja annoksen radioaktiivisuus on yhteensä enintään 74 MBq.

Injektion jälkeen on suositeltavaa odottaa vähintään 15 minuuttia ennen kuvantamista.

Leikkauksenaikainen imusolmukkeen kartoitus voidaan aloittaa jo 15 minuuttia injektion jälkeen.

Samana päivänä leikkaukseen menevät potilaat saavat valmistetta, joka on radioleimattu 18,5 MBq:lla teknetiumia Tc 99m. Injektio on annettava 15 tunnin sisällä leikkauksen ja leikkauksenaikaisen havainnoinnin suunnitellusta ajankohdasta.

Injektiota seuraavana päivänä leikkaukseen menevät potilaat saavat valmistetta, joka on radioleimattu 74 MBq:lla teknetiumia Tc 99m. Injektio on annettava 30 tunnin sisällä leikkauksen ja leikkauksenaikaisen tunnistamisen suunnitellusta ajankohdasta.

### Erityispotilasryhmät

#### *Maksan tai munuaisten vajaatoiminta*

Näille potilaille annettavaa aktiivisuutta on harkittava tarkasti, sillä lisääntynyt säteilyaltistus on mahdollista. Potilaan saama säteilyannos ei ylitä 2,28 mSv:tä, vaikka 74 MBq:n annos ei eliminoituisi ollenkaan.

Lääkevalmisteen annosalueesta tai annoksen muuttamisesta ei ole tehty kattavia tutkimuksia tavanomaisilla potilasryhmillä tai erityispotilasryhmillä. Teknetium Tc 99m -tilmanoseptin farmakokinetiikkaa ei ole luonnehdittu potilailla, jotka sairastavat maksan tai munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäitä, vähintään 65-vuotiaita potilaita (32 %) arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa, eikä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita havaittu. Annoksen muuttamista iän perusteella ei suositella.

#### *Pediatriset potilaat*

Lymphoseek-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Tämä lääkevalmiste on radioleimattava ennen sen antamista potilaalle. Radioleimattu valmiste on kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Radioleimauksen jälkeen valmiste voidaan injektoida ihonsisäisesti, ihonalaisesti, kasvaimensisäisesti tai peritumoraalisesti.

Melanoomapotilaille valmiste annetaan ihonsisäisesti yhtenä injektiona tai jaettuna useaan injektioon.

Rintasyöpäpotilaille valmiste annetaan ihonsisäisesti, nännipihan alle (yhtenä injektiona tai jaettuna useaan injektioon) tai peritumoraalisesti (jaettuna useaan injektioon).

Suuontelon levyepiteelisyöpää sairastaville potilaille valmiste annetaan peritumoraalisesti (jaettuna useaan injektioon).

Yksi 50 mikrogramman injektiopullo sisältää tarvittavaa lisäksi ylitäyttöä, jotta voidaan taata, että 50 mikrogrammaa tilmanoseptia pystytään annostelemaan. On kuitenkin tarpeen valmistella injektiopullo ohjeiden mukaisesti. Kerta-annosta varten on käytettävä 50 mikrogramman määräosaa.

Yksittäinen injektio-tilavuus ei saa olla yli 0,5 ml tai alle 0,1 ml. Kokonaisinjektio-tilavuus ei saa olla yli 1,0 ml tai alle 0,1 ml. Valmisteen laimentaminen yli 1,0 ml:n tilavuuksiin voi vaikuttaa Lymphoseekin dispoitioon *in vivo*.

Radioaktiivisen lääkkeen valmistusta ja radiokemiallisen puhtauden valvontaa koskevat ohjeet ovat kohdassa 12.

Tietoa potilaan valmistelusta on kohdassa 4.4.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai radioleimatus valmisteiden ainesosille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Mahdollinen yliherkkyys tai anafylaktiset reaktiot

Yliherkkyys ja vakavien hengenvaarallisten tai kuolemaan johtavien anafylaktisten tai anafylaktoidisten reaktioiden mahdollisuus on aina otettava huomioon.

Jos yliherkkyyttä tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, lääkevalmisteen antaminen on lopetettava heti ja suonensisäinen hoito on aloitettava tarvittaessa. Jotta hoitotoimet voitaisiin aloittaa hätätilanteissa heti, tarvittavien lääkevalmisteiden ja välineistön, kuten intubaatioputken ja ventilaattorin, on oltava välittömästi saatavilla.

#### Riskien ja hyötyjen arviointi

Säteilyaltistuksen on oltava perusteltavissa todennäköisellä hyödyllä jokaisen potilaan osalta. Annetun aktiivisuuden on joka tapauksessa oltava niin matala kuin tarvittavien diagnostisten tietojen saaminen käytännössä edellyttää.

#### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Näiden potilaiden osalta hyöty-riskisuhdetta on harkittava tarkasti, sillä lisääntynyt säteilyaltistus on mahdollista. Potilaan säteilyannos ei ylitä 2,28 mSv:tä, vaikka 74 MBq:n annos ei eliminoituisi ollenkaan (ks. kohta 4.2).

#### Potilaan valmistelu

Potilaan on oltava hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen aloittamista, ja tiheä virtsaaminen ensimmäisinä tunteina tutkimuksen jälkeen vähentää potilaan säteilyaltistusta.

#### Erityisvaroitukset

Tässä lääkevalmisteessa on alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden, joten se on periaatteessa natriumiton.

Tietoa ympäristövaaroihin liittyvistä varotoimista on kohdassa 6.6.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Merkkiaineiden tai muiden injektoitavien aineiden hyvin suurten määrien lisääminen ajallisesti tai anatomisesti lähelle Lymphoseekia voi vaikuttaa Lymphoseekin dispoitioon *in vivo*. Muita merkkiaineita ei saa injektoida 30 minuutin kuluessa Lymphoseekin antamisesta.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Jos hedelmällisessä iässä olevalle naiselle on tarkoitus antaa radioaktiivisia lääkkeitä, on tärkeää varmistaa, ettei nainen ole raskaana. Sen vuoksi kaikkien naisten, joiden kuukautiset ovat jääneet tulematta, on oletettava olevan raskaana, kunnes toisin osoitetaan. Jos on epäselvää, onko potilas raskaana vai ei (jos kuukautiset ovat jääneet tulematta, jos kuukautiskierto on hyvin epäsäännöllinen jne.), potilaalle on tarjottava vaihtoehtoisia tekniikoita, joissa ei käytetä ionisoivaa säteilyä (jos sellaisia on).

## Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Lymphoseekin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläimillä ei ole tehty lisääntymistoksisuustutkimuksia, eikä tiedetä, voiko Lymphoseek vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille.

Jos raskaana olevalle tehdään toimenpiteitä, joihin käytetään radionuklideja, myös sikiö saa säteilyä. Siksi raskauden aikana saa tehdä vain ehdottoman tärkeitä tutkimuksia, joiden hyöty on todennäköisesti paljon suurempi kuin äidille ja sikiölle koituvat riskit.

## Imetys

Ei tiedetä, erittykö teknetium Tc 99m -tilmanosepti ihmisen rintamaitoon.

Ennen kuin imettävälle äidille annetaan radioaktiivisia lääkkeitä, on harkittava mahdollisuutta lykätä radionuklidin antamista siihen saakka, kunnes äiti on lopettanut imetyksen. Koska radioaktiivisuus erittyy rintamaitoon, on pyrittävä valitsemaan tarkoituksenmukaisimmat radioaktiiviset lääkkeet. Jos lääkkeen antamista pidetään tarpeellisena, imetys on keskeytettävä 24 tunnin ajaksi injektion jälkeen ja lypsetty maito on hävitettävä.

## Hedelmällisyys

Lymphoseekia koskevia hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty eläimillä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Lymphoseekilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 553 potilasta, yleisimmät haittavaikutukset olivat seuraavat:

- ärsytys injektio kohdassa (0,7 %; neljällä potilaalla 553 potilaasta)
- kipu injektio kohdassa (0,2 %; yhdellä potilaalla 553 potilaasta).

Muut haittavaikutukset olivat harvinaisia, lieviä ja lyhytkestoisia.

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu seuraavassa taulukossa lueteltujen haittavaikutusten yleisyyttä 553:lla Lymphoseekia saaneella potilaalla, joiden ikä oli vähintään 18 vuotta. Nämä haittavaikutukset liittyivät ajallisesti Lymphoseekin antamiseen, ja ne saattavat johtua potilaille annetuista muista lääkevalmisteista tai kirurgisista toimenpiteistä.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on luettelointi seuraavassa taulukossa yleisyysluokittain. Yleisyysluokkien määritelmät ovat seuraavanlaiset: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin).

Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

| <b>Elinjärjestelmä</b>        | <b>Lääkkeen haittavaikutus</b>                                 |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Melko harvinainen: Hyperkalsemia                               |
| Hermosto                      | Melko harvinainen: Afasia, heitehuimaus, päänsärky, parestesia |
| Silmät                        | Melko harvinainen: Sumentunut näkö                             |
| Sydän                         | Melko harvinainen: Sinustakyardia                              |

|                                               |                                                                              |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Verisuonisto                                  | Melko harvinainen: Punastuminen                                              |
| Ruoansulatuselimistö                          | Melko harvinainen: Pahoinvointi                                              |
| Iho ja ihonalainen kudus                      | Melko harvinainen: Ihoärsytys                                                |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 | Melko harvinainen: Raajakipu, luusto- ja lihaskipu, niskakipu, leukakipu     |
| Munuaiset ja virtsatiet                       | Melko harvinainen: Virtsaamispakko, tiheävirtsaisuus                         |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     | Melko harvinainen: Rintarauhaskipu                                           |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Melko harvinainen: Ärsytys injeksiokohdassa, kipu injeksiokohdassa, kuumotus |
| Vammat ja myrkytykset                         | Melko harvinainen: Kipu leikkaushaavassa, serooma, haavan aukeaminen         |

Ionisoivalle säteilylle altistuminen on yhteydessä syövän ja mahdollisten perimävaurioiden kehittymiseen. Koska aikuisen (70 kg) efektiivinen annos on 1,32 mSv, kun annetaan suurin suositeltu aktiivisuus eli 74 MBq, haittavaikutusten todennäköisyyden odotetaan olevan pieni.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Injektoitava kokonaismäärä saa olla enintään 50 mikrogrammaa tilmanoseptia ja annoksen radioaktiivisuus yhteensä enintään 74 MBq. Krooninen tai akuutti yliannostus on epätodennäköistä, kun otetaan huomioon injektoidava kokonaismäärä.

Kliinisiä vaikutuksia ei havaittu, kun Lymphoseek-annos oli 3,7 kertaa suurempi kuin suositeltu annos ihmisillä tai kun eläinten saama annos oli 390 kertaa suurempi kuin ihmisen odotettu altistus tilmanoseptille.

Jos potilas saa tilmanoseptin annon yhteydessä säteily-yliannostuksen, potilaaseen imeytynyttä annosta on pienennettävä mahdollisuuksien mukaan lisäämällä radionuklidin poistumista elimistöstä siten, että potilas virtsaa tiheään tai että virtsaneritystä edistetään ja rakko tyhjennetään tiheään.

## **4. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostinen radiofarmaseuttinen lääke, kasvainten havaitseminen, ATC-koodi: V09IA09.

#### Vaikutusmekanismi

Lymphoseek on reseptoreihin kohdistuva radioaktiivinen lääke, joka kulkeutuu nopeasti imusuonissa. Se kohdentuu biologisesti, kerääntyy ja jää prediktiivisesti tärkeisiin ensimmäisiin imusolmukkeisiin, joihin imuneste virtaa (vartijaimusolmukkeisiin). Tilmanosepti sitoutuu spesifisesti mannoosia sitoviin reseptoriproteiineihin (CD206), joita on makrofagien ja dendriittisolujen pinnalla. Imusolmukkeissa on runsaasti makrofageja.

Tilmanosepti on makromolekyyli, joka koostuu useista dietyleenitriamiinipentaetikkahapon (DTPA) ja mannoosin yksiköistä, joista jokainen on kiinnittynyt synteettisesti 10 kDa:n dekstraanirankaan. Mannoosi toimii reseptorin substraattina, ja teknetium Tc 99m kelatoidaan DTPA:n avulla. Tilmanoseptin keskihalkaisija on 7 nm, ja pieni molekyyl koko parantaa kulkeutumista imuteihin,

joten poistuma injektiokohdasta on nopeaa ja johdonmukaista.

Lymphoseek injektoidaan käyttövalmiiksi saattamisen ja radioleimauksen jälkeen lähelle kasvainta. Sitä käytetään leikkausta edeltävässä gammakuvantamisessa yhdessä kiinteän gammakameran (skintigrafia), yksifotoniemissiotomografian (SPECT) tai SPECT:n ja tietokonetomografian (SPECT/TT) kanssa ja/tai leikkauksen aikana yhdessä gammailmaisimen kanssa paikannettaessa vartijaimusolmukkeita, joihin kasvaimesta lähtevä imutiireitti johtaa.

*In vitro* -tutkimuksissa teknetium Tc 99m -tilmanosepti sitoutui spesifisesti ja tiukasti ihmisen CD206-reseptoreihin. Primaarisen sitoutumiskohdan sitoutumisaffiniteetti oli  $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$  M. Vaiheen 1 kliinisissä tutkimuksissa noin 0,5–1,8 prosenttia annoksesta kerääntyi 30 minuutin kuluttua spesifisen sitoutumisen kautta imusolmukkeisiin, joihin imusuoni johtaa. Kasvaimen tyyppi tai vaikeusaste eivät vaikuta teknetium Tc 99m -tilmanoseptin sitoutumiseen.

### Kliininen teho

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa teknetium Tc 99m -tilmanosepti oli havaittavissa vartijaimusolmukkeissa 10 minuutin kuluessa. Ulkoisen gammakuvantamisen analyysissä sitoutuneen teknetium Tc 99m -tilmanoseptin on osoitettu pysyvän samoissa imusolmukkeissa jopa 30 tuntia. Preoperatiivinen imusolmukkeiden skintigrafia tehtiin 100 prosentille melanoomapotilaista, 100 prosentille pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpää sairastavista potilaista sekä 82 prosentille rintasyöpäpotilaista. Yhdistetyssä potilasaineistossa imusolmukkeiden paikannuksen (määritetty radioaktiivisuuden havaitsemisella) yleinen yhtäpitävyysaste preoperatiivisen imusolmukkeiden skintigrafian ja leikkauksenaikaisen imusolmuketutkimuksen välillä oli 97,8 prosenttia.

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa rintasyöpäpotilailla, joiden kartoituksessa käytettiin sekä teknetium Tc 99m -tilmanoseptia että sinistä natiivivärjäystä, teknetium Tc 99m -tilmanosepti paikantui 99,91 prosentilla potilaista ja potilaskohtainen paikannettujen vartijaimusolmukkeiden määrä oli keskimäärin 2,08 kiinteiden vaikutusten (fixed effects) mallia käyttäneissä meta-analyysissä. Nämä luvut olivat merkittävästi suurempia ( $p < 0,0001$ ) kuin mitä todettiin meta-analyysissä, jossa arvioitiin eurooppalaisessa kliinisessä käytännössä käytettävien kolloidisten imusolmukemerkkiaineiden kirjallisuudessa julkaistut paikannusasteet käyttäen satunnaisvaikutusten (random effects) mallia. Kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa kiinteiden vaikutusten mallin meta-analyysissä teknetium Tc 99m -tilmanosepti paikantui 99,99 prosenttiin poistetuista imusolmukkeista, jotka oli värjätty siniseksi natiivivärjäyksellä (yhtäpitävyys). Siniväri paikantui puolestaan 66,96 prosenttiin poistetuista imusolmukkeista, jotka oli tunnistettu teknetium Tc 99m -tilmanoseptilla (käänteinen yhtäpitävyys).

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa melanoomapotilailla, joiden kartoituksessa käytettiin sekä teknetium Tc 99m -tilmanoseptia että sinistä natiivivärjäystä, teknetium Tc 99m -tilmanosepti paikantui 99,89 prosentilla potilaista ja potilaskohtainen paikannettujen vartijaimusolmukkeiden määrä oli keskimäärin 2,30 kiinteiden vaikutusten mallin meta-analyysissä. Nämä luvut olivat merkittävästi suurempia ( $p < 0,0001$ ) kuin mitä todettiin meta-analyysissä, jossa arvioitiin eurooppalaisessa kliinisessä käytännössä käytettävien kolloidisten imusolmukemerkkiaineiden kirjallisuudessa julkaistut paikannusasteet käyttäen satunnaisvaikutusten (random effects) mallia. Kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa kiinteän vaikutuksen meta-analyysissä teknetium Tc 99m -tilmanosepti paikantui 99,99 prosenttiin poistetuista imusolmukkeista, jotka oli värjätty siniseksi natiivivärjäyksellä (yhtäpitävyys). Sininen natiivivärjäys paikantui puolestaan 63,50 prosenttiin poistetuista imusolmukkeista, jotka oli tunnistettu teknetium Tc 99m -tilmanoseptilla (käänteinen yhtäpitävyys).

Yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa, joka koski suunsisäistä tai ihon levyepiteelisyöpää sairastavia potilaita, teknetium Tc 99m -tilmanosepti paikantui vartijaimusolmukkeisiin 97,59 prosentilla potilaista, joille tehtiin imusolmuketutkimus. Suhteessa imusolmukkeen täydellisestä poistosta saatujen imusolmukkeiden patologiseen tilaan, teknetium Tc 99m -tilmanosepti paikantui 38 potilaalla 39 potilaasta oikein vartijaimusolmukkeisiin, jotka ennakoivat metastoitunutta kasvainta. Väärien negatiivisten tulosten määrä oli 2,56 prosenttia. Teknetium Tc 99m -tilmanoseptin kokonaistarkkuus

oikeiden positiivisten ja oikeiden negatiivisten tulosten määrittämisessä suhteessa paikannettujen imusolmukkeiden patologiaan oli 98,80 prosenttia.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Lymphoseek-valmisteen käytöstä käyttöaiheessa kiinteiden pahanlaatuisten kasvainten imunesteen virtauksen visualisointi diagnostisessa tarkoituksessa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kaksi vaiheen 1 kliinistä tutkimusta rintasyöpäpotilailla ja yksi vaiheen 1 tutkimus melanoomapotilailla on saatettu loppuun. Yksi tutkimusten tarkoituksista oli Lymphoseekin radiofarmakokineettinen arviointi.

### Jakautuminen

Yhdessä vaiheen 1 tutkimuksessa, johon osallistui rintasyöpäpotilaita, poistuma injektio kohdasta oli nopeaa kaikilla kolmella testatulla Lymphoseek-annoksella (4, 20 ja 100 mikrogrammaa) (eliminaation nopeusvakiot 0,222–0,278/h). Teknetium Tc 99m -tilmanoseptin kertyminen primaariseen vartijaimusolmukkeeseen kasvoi annossidonnaisesti ( $p = 0,009$ ): kun Lymphoseek-valmistetta injektioitiin 4 mikrogrammaa, teknetium Tc 99m -tilmanoseptin pitoisuus primaarisessa vartijaimusolmukkeessa ( $L_{SN}$ ) oli  $0,09 \pm 0,20$  pmol, 20 mikrogramman injektion jälkeen pitoisuus oli  $6,53 \pm 2,52$  pmol ja 100 mikrogramman injektion jälkeen  $10,58 \pm 8,43$  pmol. Primaariseen vartijaimusolmukkeeseen päätyneen prosenttiosuus injektoidusta annoksesta ( $\%ID_{SN}$ ) oli  $0,05 \pm 0,10$  prosenttia 4 mikrogramman Lymphoseek-annoksen saaneiden potilaiden ryhmässä,  $0,52 \pm 0,38$  prosenttia 20 mikrogrammaa saaneiden potilaiden ryhmässä ja  $0,21 \pm 0,17$  prosenttia 100 mikrogrammaa saaneiden potilaiden ryhmässä. Kahden annoksen huippupitoisuus plasmassa (plasma- $\%ID$  grammaa kohden) saavutettiin neljässä tunnissa. Keskiarvot olivat seuraavat: 4 mikrogramman annos  $0,0090 \pm 0,0048$  %/g ja 100 mikrogramman annos  $0,0039 \pm 0,0046$  %/g. 20 mikrogramman annoksen jälkeen huippupitoisuus saavutettiin 2,5 tunnissa, ja  $\%ID/g$  oli keskimäärin  $0,0023 \pm 0,0005$  %/g.

Toisessa vaiheen 1 tutkimuksessa rintasyöpäpotilaille injektioitiin 20 mikrogrammaa Lymphoseek-valmistetta. Teknetium Tc 99m -tilmanoseptin eliminaation nopeusvakio oli keskimäärin 0,299/h ja lääkkeen puoliintumisaika injektio kohdassa oli 2,6 h.  $\%ID_{SN}$ -arvo oli  $1,68 \pm 1,22$  prosenttia ryhmässä, joka sai injektion 3 tuntia ennen leikkausta, ja  $1,81 \pm 2,19$  prosenttia ryhmässä, joka sai Lymphoseek-injektion 16 tuntia ennen leikkausta.

Melanoomapotilaita koskevassa vaiheen 1 tutkimuksessa kaikki kolme testattua Lymphoseek-annosta (20, 100 ja 200 mikrogrammaa) poistuivat injektio kohdasta siten, että eliminaation nopeusvakio oli 0,227–0,396/h, jolloin lääkkeen puoliintumisaika injektio kohdassa oli 1,75–3,05 tuntia. Teknetium Tc 99m -tilmanoseptin kertyminen primaariseen vartijaimusolmukkeeseen kasvoi annossidonnaisesti: kun Lymphoseek-valmistetta injektioitiin 20 mikrogrammaa, teknetium Tc 99m -tilmanoseptin pitoisuus primaarisessa vartijaimusolmukkeessa ( $L_{SN}$ ) oli  $5,01 \pm 8,02$  pmol, 100 mikrogramman injektion jälkeen pitoisuus oli  $17,5 \pm 13,7$  pmol ja 200 mikrogramman injektion jälkeen  $58,2 \pm 41,2$  pmol. Primaariseen imusolmukkeeseen kertynyt prosenttiosuus injektoidusta annoksesta ( $\%ID_{SN}$ ) oli 0,50 prosenttia, kun annos oli 20 mikrogrammaa, 0,35 prosenttia, kun annos oli 100 mikrogrammaa, ja 0,58 prosenttia, kun annos oli 200 mikrogrammaa. Kahden annoksen huippupitoisuus plasmassa (plasma- $\%ID$  grammaa kohden) saavutettiin 15 minuutissa. Keskiarvot olivat seuraavat: 20 mikrogramman annos  $0,0104 \pm 0,0135$  %/g ja 200 mikrogramman annos  $0,0065 \pm 0,0082$  %/g. 100 mikrogramman annoksen jälkeen huippupitoisuus saavutettiin yhdessä ja kahdessa tunnissa, ja  $\%ID/g$  oli keskimäärin  $0,0018 \pm 0,001$  %/g molemmissa aikapisteissä.

### Eliminaatio

Teknetium Tc 99m -tilmanosepti poistuu elimistöstä pääasiassa munuaisten kautta. Teknetium Tc 99m -tilmanoseptin aineenvaihduntaa ei ole tutkittu kokeellisesti. Tilmanosepti saattaa metabolisoitua

maksassa osamolekyyileiksi eli dekstraaniksi (joka erittyy munuaisten kautta ja/tai metabolisoituu glukooksi), mannoosiksi (endogeeninen sokeri) ja dietyleenitriamiinipentaetikkahapoksi (joka erittyy munuaisten kautta). Jonkinasteinen sappipoistuma on todennäköistä kaikkien yleisten metaboliittien yhteydessä, ja varsinkin niiden metaboliittien yhteydessä, joiden poistumiseen maksa vaikuttaa mitattavasti. Sama koskee teknetium Tc 99m -tilmanoseptia.

Maksan, munuaisten ja virtsarakon %ID-arvot, jotka laskettiin rintasyöpäpotilaiden kokovartalokuvauksista 1, 2,5 ja 12 tuntia annoksen antamisen jälkeen, olivat alle 2,6 prosenttia jokaisena ajankohtana (kaikki annokset yhdistettynä). Maksan, munuaisten ja virtsarakon %ID-arvot, jotka laskettiin melanoomapotilaiden kokovartalokuvauksista 1 ja 12 tuntia annoksen antamisen jälkeen, olivat 1,1–3,1 prosenttia yhden tunnin ajankohtana, ja kaikki arvot laskivat alle yhteen prosenttiin 12 tunnin kuluessa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, akuutin ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## 5. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Trehaloosidihydraatti  
Glysiini (E640)  
Natriumaskorbaatti (E301)  
Tinaklorididihydraatti (E512)  
Natriumhydroksidi (E524)  
Kloorivetyhappo, laimea (E507)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6 ja 12.

### 6.3 Kestoaika

Avaamaton injektio  
18 kuukautta

Radioleimauksen jälkeen  
6 tuntia. Säilytä alle 25 °C:n lämpötilassa. Säilytä asianmukaisessa säteilysuojuksessa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:n lämpötilassa.  
Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Radioleimatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Radioaktiiviset lääkkeet on säilytettävä radioaktiivisia materiaaleja koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

4 ml:n tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on bromobutylikumitulpalla ja repäisysinetti. Yksi injektiopullo sisältää 50 mikrogrammaa tilmanoseptia.

Pakkauskoko: 5 injektiopulloa.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Yleinen varoitus

Radioaktiivisia lääkkeitä saavat vastaanottaa, käyttää ja annostella vain valtuutetut henkilöt niiden käyttöön tarkoitetuissa kliinisissä tiloissa. Radioaktiivisten lääkkeiden vastaanottoa, säilytystä, käyttöä, kuljetusta ja hävitystä säädellään asetuksilla ja/tai asianmukaisilla luvilla, jotka myöntää toimivaltainen viranomainen.

Radioaktiiviset lääkkeet on valmistettava säteilyturvallisuutta ja farmaseuttista laatua koskevia vaatimuksia noudattaen. Myös asiaankuuluvia aseptisia varotoimenpiteitä on noudatettava.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu ainoastaan Lymphoseek-valmisteen valmistelua ja radioleimausta varten eikä sitä saa antaa suoraan potilaalle ilman valmistelutoimia. Yksi 50 mikrogramman injektiopullo sisältää tarvittua lisäksi ylitäyttöä, jotta voidaan taata, että 50 mikrogrammaa tilmanoseptia pystytään annostelemaan. On kuitenkin tarpeen valmistella injektiopullo ohjeiden mukaisesti. Kerta-annosta varten on käytettävä 50 mikrogramman määräosaa. Jäljelle jäänyt materiaali hävitetään käyttövalmiiksi saattamisen ja käytön jälkeen, katso kohta 12.

Lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamista ja radioleimausta koskevat ohjeet ovat kohdassa 12. Radioleimattu valmiste on kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Jos injektiopullo on vahingoittunut missä tahansa vaiheessa lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamista, sitä ei saa käyttää.

Valmisteen antamiseen liittyvät toimet on toteutettava siten, että lääkevalmisteen kontaminoitumisen ja käyttäjiin kohdistuva säteilyaltistuksen riski on mahdollisimman pieni. Asianmukainen suojautuminen on pakollista.

Valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivinen ennen valmistelutoimia. Natriumperteknetaatin lisäämisen ( $^{99m}\text{Tc}$ ) jälkeen valmiste on kuitenkin pidettävä asianmukaisesti suojattuna.

Radioaktiivisten lääkkeiden annostelu voi altistaa muut ihmiset ulkoiselle säteilylle tai virtsa- tai oksennusroiskeiden aiheuttamalle kontaminaatiolle. Sen vuoksi on noudatettava säteilyltä suojautumista koskevia varotoimia kansallisten määräysten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 6. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/955/001

## 8. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 marraskuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16 syyskuuta 2019

## 9. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

## 10. DOSIMETRIA

Teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) tuotetaan generaattorilla ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ), ja se hajoaa lähettämällä gammasäteilyä, jonka keskimääräinen energia on 140 keV ja puoliintumisaika 6,02 tuntia, teknetiumiksi ( $^{99m}\text{Tc}$ ), jota pitkän  $2,13 \times 10^5$  vuoden puoliintumisaikansa vuoksi voidaan pitää käytännöllisesti katsoen pysyvänä.

Säteilyannosta koskevat arviot joidenkin elinten osalta perustuvat MIRD-potilasmalliin ja MIRD S - arvoihin, ja niiden laskemisessa on käytetty biologisia tietoja, jotka koskevat kertymistä elimiin ja puhdistumaa verestä.

Keskikokoisen potilaan (70 kg) elimiin ja kudoksiin kohdistuvat säteilyannokset MBq:ta kohden radioleimattua Lymphoseek-valmistetta on esitetty taulukoissa 1 ja 2.

**Taulukko 1. Arvioidut absorboidut annokset, kun Lymphoseek-valmistetta annetaan rintasyöpäpotilaille<sup>a</sup>**

| Rintasyöpäpotilaiden arvioitu absorboitunut annos, mGy/MBq |                |
|------------------------------------------------------------|----------------|
| Kohde-elin                                                 | Aikuiset       |
| Aivot                                                      | 0.0002         |
| Rinta (injektiokohta)                                      | 0.0897         |
| Sappirakon seinämä                                         | 0.0019         |
| Paksusuolen alaosan seinämä                                | 0.0007         |
| Ohutsuoli                                                  | 0.0005         |
| Mahalaukku                                                 | 0.0010         |
| Paksusuolen yläosan seinämä                                | 0.0007         |
| Munuaiset                                                  | 0.0101         |
| Maksa                                                      | 0.0018         |
| Keuhkot                                                    | 0.0020         |
| Lihakset                                                   | 0.0005         |
| Munasarjat                                                 | 0.0101         |
| Punainen luuydin                                           | 0.0007         |
| Luu                                                        | 0.0010         |
| Perna                                                      | 0.0015         |
| Kivekset                                                   | 0.0027         |
| Kateenkorva                                                | 0.0063         |
| Kilpirauhanen                                              | 0.0048         |
| Virtsarakko                                                | 0.0032         |
| Koko keho (veri) <sup>b</sup>                              | 0.0011         |
| <b>Efekttiivinen annos (E)<br/>(miehet, mSv/MBq)</b>       | <b>0.01600</b> |

|                                                     |         |
|-----------------------------------------------------|---------|
| <b>Efektiivinen annos (E)<br/>(naiset, mSv/MBq)</b> | 0.01785 |
|-----------------------------------------------------|---------|

<sup>a</sup> Laskelmat perustuvat 18 rintasyöpäpotilaaseen, jotka saivat neljä peritumoraalista injektiota, joiden Lymphoseek-annos oli 4, 20 ja 100 mikrogrammaa.

<sup>b</sup> Veri edustaa koko kehon altistusta erotettuna muista elin- ja kudskohtaisista mittauksista.

**Taulukko 2. Arvioidut absorboituneet annokset, kun Lymphoseek-valmistetta annetaan melanoomapotilaille<sup>a</sup>**

| <b>Melanoomapotilaiden arvioitu absorboitunut annos, mGy/MBq</b> |                                        |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Kohde-elin</b>                                                | <b>Melanoomaa sairastavat aikuiset</b> |
| Aivot                                                            | 0.0050                                 |
| Rinta (injektiokohta)                                            | 0.0427                                 |
| Sappirakon seinämä                                               | 0.0038                                 |
| Paksusuolen alaosan seinämä                                      | 0.0031                                 |
| Ohutsuoli                                                        | 0.0032                                 |
| Mahalaukku                                                       | 0.0030                                 |
| Paksusuolen yläosan seinämä                                      | 0.0031                                 |
| Munuaiset                                                        | 0.0150                                 |
| Maksa                                                            | 0.0050                                 |
| Keuhkot                                                          | 0.0032                                 |
| Lihakset                                                         | 0.0024                                 |
| Munasarjat                                                       | 0.0162                                 |
| Punainen luuydin                                                 | 0.0027                                 |
| Luu                                                              | 0.0047                                 |
| Perna                                                            | 0.0032                                 |
| Kivekset                                                         | 0.0056                                 |
| Kateenkorva                                                      | 0.0031                                 |
| Kilpirauhanen                                                    | 0.0025                                 |
| Virtsarakko                                                      | 0.0076                                 |
| Koko keho (veri) <sup>b</sup>                                    | 0.0030                                 |
| <b>Efektiivinen annos (E)<br/>(miehet, mSv/MBq)</b>              | 0.01094                                |
| <b>Efektiivinen annos (E)<br/>(naiset, mSv/MBq)</b>              | 0.01357                                |

<sup>a</sup> Laskelmat perustuvat 18 melanoomapotilaaseen, jotka saivat neljä ihonsisäistä injektiota, joiden Lymphoseek-annos oli 20, 100 ja 200 mikrogrammaa.

<sup>b</sup> Veri edustaa koko kehon altistusta erotettuna muista elin- ja kudskohtaisista mittauksista.

## 11. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

### Säteilyturvallisuus – Valmisteen käsittely

Käytä vesitiiviitä käsineitä ja tehokasta säteilysuojauksia ja noudata asianmukaisia turvatoimia Lymphoseek-valmistetta käsiteltäessä, jotta potilaan, työntekijöiden, klinisen henkilökunnan ja muiden henkilöiden tarpeeton säteilyaltistus voitaisiin välttää.

Radioaktiivisia lääkkeitä saavat käyttää vain erityiskoulutetut terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on kokemusta radionuklidien turvallisesta käytöstä ja käsittelystä sekä asianmukaisen viranomaisen lupa käyttää ja käsitellä radionuklideja, tai niitä on käytettävä tällaisten terveydenhuollon ammattilaisten valvonnassa.

Injektiopullon, joka sisältää 50 mikrogrammaa tilmanoseptijauhetta, radioleimaus teknetium Tc 99m:llä

#### Yleiset huomiot

Valmisteyhdistelmän injektiopullon osat ovat steriilejä ja pyrogeenittomia, ja ne on tarkoitettu ainoastaan Lymphoseek-valmisteen valmistamiseen. Valmistelemattoman injektiopullon sisältöä ei saa antaa suoraan potilaalle.

Valmisteen valmistelussa ja annossa on noudatettava aseptisia menetelmiä.

Valmisteen valmistelussa ja annossa on noudatettava asianmukaisia säteilyturvallisuuteen liittyviä varotoimia. Radioleimattu Lymphoseek-valmiste edellyttää säteilysuojausta säteilyaltistuksen estämiseksi.

Käytä ainoastaan eluaattia teknetium Tc 99m -generaattorista, joka on eluoitu 8 tunnin sisällä. Radiokemiallinen puhtaus on paras, kun valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa käytetään vasta eluoidusta teknetium Tc 99m -generaattorista saatua eluaattia.

Teknetium Tc 99m -leimausreaktiot riippuvat tinaionin pysymisestä pelkistetyssä muodossa. Natriumperteknetaatti (Tc 99m) -injektiota, joka sisältää oksidantteja, ei saa käyttää tämän valmisteyhdistelmän saattamisessa käyttövalmiiksi. Injektiopullot on suljettu typellä. Ilma ja happi vahingoittavat injektiopullon sisältöä, joten injektiopulloon ei saa päästää ilmaa.

Radioleimattu Lymphoseek-injektioliuos on käytettävä 6 tunnin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisesta. Annoksen Tc 99m:n radioaktiivisuuden on oltava vähintään tavoitetasolla 18,5 MBq, jos leikkaus on samana päivänä, ja 74 MBq, jos leikkaus on valmisteen antoa seuraavana päivänä.

#### Injektiomäärän määrittäminen

Lymphoseek voidaan antaa potilaalle yhtenä tai useana injektiona. Varmista suunniteltu injektiotekniikka ja potilaalle annettavien injektioiden määrä ennen valmistelua. Valmistele erillinen ruisku jokaista injektiota varten. Määritä radioleimattun, käyttövalmiin Lymphoseek-valmisteen määrä suunnitellun injektioruiskujen määrän ja kokonainjektiomäärän perusteella (taulukko 3).

Yksi Lymphoseek-injektiopullo sisältää käyttövalmiiksi saattamisen ja radioleimauksen jälkeen 50 mikrogrammaa valmistetta lisäylitäytön kera, kun se valmistetaan ohjeiden mukaisesti ja annetaan taulukon 3 mukaisesti. Ylitäytön määrä on 12,5 mikrogrammaa, joka mahdollistaa radiokemiallisen puhtauden tarkistamisen ja jotta voidaan taata, että 50 mikrogrammaa tilmanoseptia pystytään annostelemaan. Injektiopullon kokonaismäärää ei saa antaa yhdelle potilaalle. Radioleimattu valmiste on käytettävä kuuden tunnin kuluessa valmistamisesta. Hävitä käyttämätön valmiste.

**Taulukko 3: Lymphoseek-injektiot injektioimäärän mukaan**

| <b>Haluttu injektioiden määrä</b>                                                | <b>Annettava kokonaismäärä</b> | <b>Käyttövalmiin Lymphoseek-valmisteen kokonaismäärä</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1 x 0,1 ml:n injektio                                                            | 0,1 ml                         | 0,125 ml                                                 |
| 5 x 0,1 ml:n injektio tai<br>2 x 0,25 ml:n injektio tai<br>1 x 0,5 ml:n injektio | 0,5 ml                         | 0,625 ml                                                 |
| 5 x 0,2 ml:n injektio tai<br>4 x 0,25 ml:n injektio tai<br>2 x 0,5 ml:n injektio | 1,0 ml                         | 1,25 ml                                                  |

#### Valmistelu

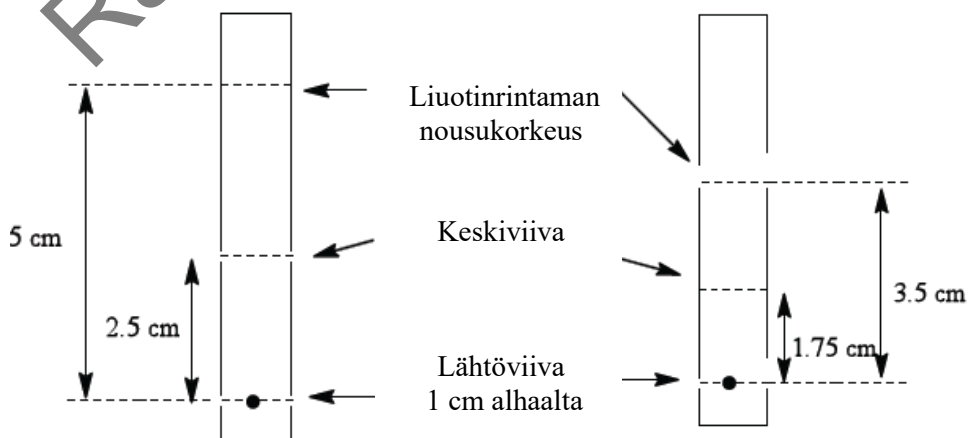
Lymphoseek-valmisteyhdistelmä radioleimataan ja valmistellaan injektiota varten seuraavalla aseptisellä menetelmällä:

- Tarkasta ennen radioleimausta, että tilmanoseptijauhetta sisältävä injektiopullo ei ole vahingoittunut. Älä käytä injektiopulloa, jos se on vahingoittunut.
- Radioleimaukseen käytetään natriumperteknetaatti (Tc 99m) -liuosta, joka on saatu teknetium Tc 99m -generaattorista, kahdeksan tunnin kuluessa eluoimisesta.
- Älä päästä tilmanoseptijauhetta sisältävään injektiopulloon ilmaa ennen radioleimausta tai sen aikana.
- Vedä steriilillä ruiskulla aseptisesti noin 23,1 MBq:n tai 92,5 MBq:n natriumperteknetaatti (Tc 99m) -liuosta noin 0,125 ml (käyttövalmiin injektion määrä 0,125 ml) tai noin 0,5 ml (käyttövalmiin injektion määrä 0,625 ml tai 1,25 ml). Määritä ruiskun Tc 99m -aktiivisuus annoskalibraattorilla.
- Kirjoita ennen radioleimausta radioaktiivisuus, käyttövalmiin injektion määrä, viimeinen käyttöpäivämäärä ja kellonaika sekä eränumero radioaktiivisen valmistein etikettiin ja kiinnitä etiketti tilmanoseptijauhetta sisältävään injektiopulloon. Aseta injektiopullo säteilysuojukseen ja puhdista väliseinä alkoholitaitoksella.
- Lisää natriumperteknetaatti (Tc 99m) -liuos (kohdasta d) tilmanoseptijauhetta sisältävään injektiopulloon. Poista neulaa irrottamatta yhtä suuri määrä kaasutilan kaasua. Älä päästä ilmaa sisään.
- Irrota neula, sekoita injektiopullon sisältö pyörittämällä sitä varovasti ja anna pullon olla sen jälkeen huoneenlämmössä vähintään 15 minuuttia.
- Lisää tarvittaessa aseptisesti steriiliä natriumkloridi-injektio- liuosta, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %), radioleimattuun valmisteeseen tilmanoseptijauhetta sisältävään injektiopulloon, kunnes saavutetaan käyttövalmiin injektion määrä 0,125 ml, 0,625 ml tai 1,25 ml, ennen kuin potilasannos täytetään ruiskuun tai ruiskuihin. Normalisoi paine vetämällä pois yhtä suuri määrä kaasutilan kaasua.
- Määritä radioleimatun injektiopullon kokonaisradioaktiivisuus annoskalibraattorilla. Kirjoita teknetium Tc 99m:n aktiivisuuspitoisuus, kokonaismäärä, määrityksen kellonaika ja päivämäärä, viimeinen käyttöajankohta ja eränumero valmisteyhdistelmän mukana toimitettuun suojuksen etikettiin. Kiinnitä etiketti suojukseen.
- Määritä radioleimatun valmistein radiokemiallinen puhtaus seuraavien ohjeiden mukaisesti.
- Ota tarvittava määrä radioleimattua valmistetta tarvittavaan määrään ruiskuja. Määritä ruisku(t) annoskalibraattorissa. Kirjoita radioaktiivisuuden määrä, määrityksen päivämäärä ja kellonaika, määrä ja viimeinen käyttöajankohta (enintään 6 tuntia valmistelun jälkeen) ruiskun etikettiin ja kiinnitä etiketti ruiskuun tai ruiskuihin.
- Säilytä radioleimattua valmistetta suojuksessa. Säilytä alle 25 °C:n lämpötilassa. Käytä etikettiin merkittyyn viimeiseen käyttöajankohtaan mennessä.

#### Radioleimatun Lymphoseek-valmisteen radiokemiallisen puhtauden määrittäminen

Määritä radioleimatun Lymphoseek-valmisteen radiokemiallinen puhtaus ITLC-kromatografialla (Instant Thin Layer Chromatography) käyttämällä Whatman-selluloosakromatografiapaperia (Grade 1, 3MM, 31ET Chr) tai punaisia Biodex 150-001 -liuskoja seuraavalla tavalla:

- Merkitse kromatografialiuskaan lyijykynällä lähtöviiva, keskiviiva ja liuotinrintaman nousukorkeus seuraavan kuvan mukaisesti:



- b. Lisää pieni tippa (3–10 mikrolitraa) radioleimattua valmistetta kromatografialiuskan lähtöviivan keskelle.
- c. Aseta liuska kromatografiakammioon, jossa on 1 ml asetonia kehitysluoksena. Anna liuoksen nousta liuotinrintaman nousukorkeuteen saakka (5 cm Whatman-liuskan alareunasta ja 3,5 cm Biodex-liuskan alareunasta). Poista liuska kammioista, anna sen kuivua ja leikkaa se puoliksi. Mittaa liuskan kumpikin puolisko soveltuvalla radioaktiivisuuden laskurilla (annoskalibraattorilla tai monikanava-analysaattorilla).
- d. Laske radiokemiallinen puhtausprosentti (% RCP) seuraavasti:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Alaosan aktiivisuus}}{\text{Alaosan aktiivisuus} + \text{yläosan aktiivisuus}} \times 100$$

- e. Älä käytä radioleimattua Lymphoseek-valmistetta, jos radiokemiallinen puhtaus on alle 90 prosenttia.

#### Kuvannus / vartijaimusolmukkeiden kartoitus

Rintasyöpää, melanoomaa ja suuontelon levyepiteelisyöpää sairastaville aikuisille tarkoitetut sovellukset:

- Kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin Lymphoseek-valmistetta enintään 30 tuntia ennen leikkausta. Vartijaimusolmukkeet, joissa on teknetium Tc 99m:ää, havaittiin leikkauksen aikana kädessä pidettävällä gammalaskurilla (millä tahansa kädessä pidettävällä gammailmaisinanturilla). Tutkijat käyttivät Lymphoseek-valmistetta koskeissa kliinisissä tutkimuksissa kynnysarvosääntöä teknetium Tc 99m:n positiivista paikannusta varten. Kynnysarvo arvioitiin lisäämällä mitattuun taustaradioaktiivisuuteen kolme keskihajonta-arvoa (*kolmen sigman sääntö*, joka edustaa > 99,7 prosentin todennäköistä eroa lähtötasosta) [katso taulukko 4]. Taustaradioaktiivisuus määritettiin yleensä kudoksesta, jonka distaalinen etäisyys injektiokohtaan oli vähintään 20 cm.

**Taulukko 4: Esimerkki kolmen sigman säännön kynnysarvoista**

| Taustaradioaktiivisuus <sup>a</sup> | Kolmen sigman kynnysarvo |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 5                                   | 11.71                    |
| 10                                  | 19.49                    |
| 15                                  | 26.62                    |
| 20                                  | 33.42                    |
| 25                                  | 40.00                    |

<sup>a</sup> Kolmen kahden sekunnin mittaisen ja yhden kymmenen sekunnin mittaisen määrittelyn keskiarvo.

- Kaikki imusolmukkeiden kartoitukseen käytettävät aineet kulkeutuvat imuteitse. Lymphoseek mahdollistaa vartijaimusolmukkeiden kuvantamisen, koska se kohdentuu spesifisesti molekyyleihin ja sitoutuu imusolmukkeiden retikuloendotelialisoluihin. Jos aiempi suuri leikkaus, säteily tai metastaattinen sairaus on vaikuttanut imuteiden rakenteeseen ja toimintaan, Lymphoseekin paikantuminen imusolmukkeisiin saattaa heikentyä. Kliinisten tutkimusten perusteella radioaktiivisen lääkkeen injektiotekniikka ei vaikuta Lymphoseekin paikantumisasteeseen (niiden potilaiden prosenttiosuuteen, joilta löytyi vähintään yksi imusolmuke) ja paikannusasteeseen (löydettyjen imusolmukkeiden keskimääräinen lukumäärää potilasta kohden). Lymphoseek on tarkoitettu palpaation, silmämääräisen tutkimuksen ja muiden tärkeiden imusolmukkeiden paikannusmenetelmien tueksi. Leikkauksenaikainen imusolmukkeen kartoitus gammailmaisun avulla voidaan aloittaa jo 15 minuuttia injektion jälkeen ja 30 tunnin kuluessa Lymphoseekin antamisesta (kun leikkaus on seuraavana päivänä).

- Lymphoseek-injektion jälkeen voidaan tehdä ulkoinen kuvantaminen. Leikkausta edeltävän (preoperatiivisen) kuvantamisen suositeltu ajankohta on 15 minuuttia injektion jälkeen, mutta se voidaan aloittaa jo 10 minuutin kuluttua. Tehokkaita preoperatiivisia kuvantamismenetelmiä ovat planaarinen gammakamera (skintigrafia), SPECT ja SPECT/TT. Vaikka nämä menetelmät täydentävät leikkauksenaikaista gammatutkimusta, niiden avulla saadut kuvat eivät korvaa ammattitaitoista ja perusteellista leikkauksenaikaista tutkimusta kädessä pidettävällä gammailmaisimella.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

#### **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lymphoseek 50 mikrogrammaa, valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten  
tilmanosepti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 50 mikrogrammaa tilmanoseptia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet:

Trehaloosi, dihydraatti

Glysiini (E640)

Natriumaskorbaatti (E301)

Tinakloridi, dihydraatti

Natriumhydroksidi (E524)

Kloorivetyhappo, laimea (E507)

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten  
5 injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Pakkaus sisältää ohjeet valmisteen käyttövalmiiksi saattamista ja radioleimausta varten.

Injektoidaan radioleimauksen jälkeen.

Ihonsisäiseen, ihonalaiseen, kasvaimensisäiseen tai peritumoraaliseen käyttöön natriumperteknetaatilla (Tc 99m) leimaamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

Radioleimattu liuos säilyy käyttövalmiina 6 tuntia, kun sitä säilytetään alle 25 °C:n lämpötilassa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C:n lämpötilassa.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/955/001 5 injektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

Erä:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Injektiopullon etiketti**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lymphoseek 50 mikrogrammaa valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten  
tilmanosepti

**2. ANTOTAPA**

Injektoidaan natriumperteknetaatilla ( $^{99m}\text{Tc}$ ) leimaamisen jälkeen.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Erä:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Sisältää ylitäytön.

Navidea

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

Suojuksen etiketti, joka kiinnitetään radioleimauksen jälkeen

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lymphoseek 50 mikrogrammaa, liuos injeksiota varten  
teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) -tilmanosepti

Ihonsisäiseen, ihonalaiseen, kasvaimensisäiseen tai peritumoraaliseen käyttöön.

**2. ANTOTAPA**

Injektio

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käytettävä 6 tunnin kuluessa radioleimauksesta.

EXP: \_\_\_\_\_ kellonaika/päivämäärä

**4. ERÄNUMERO**

Erä:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kokonaisaktiivisuus: \_\_\_\_\_ MBq

Kokonaistilavuus: \_\_\_\_\_ ml

Kalibrointi aika: \_\_\_\_\_ kellonaika/päivämäärä

**6. MUUTA**

Säilytä alle 25 °C:n lämpötilassa.

Sisältää ylitäytön.



**B. PAKKAUSSELOSTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Lymphoseek 50 mikrogrammaa, valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten tilmanosepti

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny hoitotoimenpiteestä vastaavan isotooppilääketieteen erikoislääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä isotooppilääketieteen erikoislääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Lymphoseek on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Lymphoseek-valmistetta
3. Miten Lymphoseek-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lymphoseek-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Lymphoseek on ja mihin sitä käytetään**

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön aikuisilla. Sen avulla saadaan lisätietoa rintasyövästä, melanoomasta tai suuontelon syövästä. Sillä ei hoideta sairautta.

Ennen lääkevalmisteen käyttöä tilmanoseptia sisältävään injektiopulloon sekoitetaan radioaktiivista lääkettä nimeltä natriumperteknetaatti (sisältää  $^{99m}\text{Tc}$ :tä). Näin saadaan ainetta nimeltä teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) -tilmanosepti.

Koska teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) -tilmanosepti sisältää pienen määrän radioaktiivisuutta, se tekee elimistön osat näkyviksi testien aikana, jotta lääkäri näkisi, onko syöpä levinnyt kasvainten lähellä oleviin imusolmukkeisiin. Lähinnä kasvainta olevia imusolmukkeita nimitetään vartijaimusolmukkeiksi. Syöpäsolut leviävät todennäköisimmin vartijaimusolmukkeisiin. Kun vartijaimusolmukkeet on löydetty Lymphoseek-valmisteen avulla, ne voidaan poistaa, ja voidaan tarkistaa, onko niissä syöpäsoluja. Imusolmukkeet löytyvät Lymphoseek-valmisteen ja erikoiskameran tai ilmaisimen avulla.

Lymphoseek-valmisteen käyttö altistaa pienelle määrälle radioaktiivisuutta. Hoitava lääkärisi ja isotooppilääketieteen erikoislääkäri ovat katsoneet, että sinulle koituva kliininen hyöty radioaktiivisella lääkkeellä tehtävästä toimenpiteestä on suurempi kuin säteilystä aiheutuva riski.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Lymphoseek-valmistetta**

##### **Älä käytä Lymphoseek-valmistetta**

Jos olet allerginen tilmanoseptille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai radioleimatun lääkevalmisteen ainesosille.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele isotooppilääketieteen erikoislääkärin kanssa ennen Lymphoseek-valmisteen antoa:

- jos olet saanut allergisen reaktion oireita (lueteloitu kohdassa 4) edellisen Lymphoseek-annoksen jälkeen
- jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia (munuais- tai maksasairaus)

### **Lapset ja nuoret**

Tämä lääke ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sen käyttöä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Lymphoseek**

Kerro isotooppilääketieteen erikoislääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkärin määräystä saatavia lääkkeitä ja kasvirohdosvalmisteita.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy isotooppilääketieteen erikoislääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Sinun on kerrottava lääkärille ennen Lymphoseek-valmisteen antamista, jos olet mahdollisesti raskaana, jos kuukautisesi ovat jääneet tulematta tai jos imetät.

Jos olet epävarma, sinun on ehdottomasti kysyttävä neuvoa hoitotoimenpiteestä vastaavalta isotooppilääketieteen erikoislääkäriltä.

Jos olet raskaana, isotooppilääketieteen erikoislääkäri antaa tätä valmistetta vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin riskit.

Jos imetät, imetys on keskeytettävä 24 tunnin ajaksi injektion jälkeen ja lypsetty maito on hävitettävä. Kysy isotooppilääketieteen erikoislääkäriltä, milloin voit jatkaa imetystä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

On epätodennäköistä, että Lymphoseek vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Lääkäri ja isotooppilääketieteen erikoislääkäri kertovat, miten pian leikkauksen jälkeen on turvallista ajaa.

### **Lymphoseek sisältää natriumia**

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden. Siksi se on periaatteessa natriumiton.

## **3. Miten Lymphoseek-valmistetta käytetään**

Tämä lääke on tarkoitettu vain sairaalakäyttöön.

Radioaktiivisten lääkkeiden käyttöä, käsittelyä ja hävittämistä säädelään tiukoilla laeilla.

Lymphoseek-valmistetta käytetään ainoastaan erityisissä valvotuissa tiloissa. Tätä valmistetta käsittelevät ja sen antavat sinulle vain sen turvalliseen käyttöön koulutetut henkilöt. Nämä henkilöt huolehtivat tämän valmisteen turvallisesta käytöstä ja kertovat sinulle, mitä he kulloinkin tekevät.

Hoitotoimenpiteestä vastaava isotooppilääketieteen erikoislääkäri päättää tapauskohtaisesti, paljonko Lymphoseek-valmistetta käytetään. Aina käytetään pienintä mahdollista määrää, jolla saadaan halutut tiedot.

Aikuisille suositeltu määrä on yleensä 18,5–74 MBq (megabecquerel, radioaktiivisuuden yksikkö).

Annos saatetaan jakaa pienempiin määriin. Tällöin lääkäri antaa usean injektion lähelle kasvainta.

### **Ennen Lymphoseek-valmisteen antoa:**

Noudata lääkärin tai isotooppilääketieteen erikoislääkärin antamia ohjeita.

### **Lymphoseek-valmisteen antaminen ja toimenpiteen toteuttaminen**

Lymphoseek injektoidaan ihon alle, nännin alle, kasvaimeen tai kasvaimeen viereen. Injektiokohta määräytyy kasvaimen tyypin mukaan.

Lymphoseek-valmistetta annetaan toimenpidettä edeltävänä päivänä tai samana päivänä.

### **Toimenpiteen kesto**

Isotooppilääketieteen erikoislääkäri kertoo, kauanko toimenpide yleensä kestää.

Isotooppilääketieteen erikoislääkäri käyttää Lymphoseek-valmisteen havaitsemisessa erikoiskameraa. Kirurgi näkee kuvista, missä vartijaimusolmukkeet sijaitsevat. Kirurgi käyttää myös laitetta, joka havaitsee lääkkeen sisältämän  $^{99m}\text{Tc}$ :n.  $^{99m}\text{Tc}$  osoittaa kirurgille vartijaimusolmukkeiden sijainnin.

Kun vartijaimusolmuke löytyy, kirurgi poistaa sen. Jos vartijaimusolmukkeita on enemmän kuin yksi, muutkin vartijaimusolmukkeet poistetaan. Sen jälkeen tarkastetaan, ovatko syöpäsolut levinneet vartijaimusolmukkeisiin.

### **Mitä sinun pitää tehdä Lymphoseek-valmisteen annon jälkeen**

Isotooppilääketieteen erikoislääkäri kertoo sinulle, onko sinun noudatettava tiettyjä varotoimia tämän lääkkeen antamisen jälkeen. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on kysyttävää.

### **Jos sinulle on annettu enemmän Lymphoseek-valmistetta kuin pitäisi**

Yliannostus on epätodennäköinen, sillä sinulle annetaan täsmällisesti mitattu Lymphoseek-annos toimenpiteestä vastaavan lääkärin valvonnassa. Jos yliannostus kuitenkin tapahtuu, sinulle annetaan asianmukaista hoitoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny toimenpiteestä vastaavan isotooppilääketieteen erikoislääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämä lääke voi aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia:

### **Melko harvinaiset** (harvemmalla kuin yhdellä sadasta)

- ärsytys tai kipu kohdassa, johon injektio annetaan (mukaan lukien rinta ja iho)
- haavakipu, haavan aukeaminen tai nesteen kertyminen leikkauskohtaan
- pahoinvointi tai huimaus
- sumentunut näkö
- puhumisvaikeudet
- päänsärky
- sykkeen nousu
- tihtynyt virtsaamistarve tai pakottava tarve virtsata
- kuumotus, pistely, kihelmöinti tai kipu raajassa, olkapäässä, kaulassa tai leuassa
- punastuminen
- veren suuri kalsiumpitoisuus.

Tämä lääke altistaa pienille määrille ionisoivaa säteilyä, johon liittyy pieni syövän ja perinnöllisten poikkeavuuksien riski.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa

haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Lymphoseek-valmisteen säilyttäminen

Sinun ei tarvitse säilyttää tätä lääkettä. Tätä lääkettä säilytetään erikoislääkärin vastuulla asianmukaisissa tiloissa. Radioaktiiviset lääkkeet on säilytettävä radioaktiivisia materiaaleja koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C:n lämpötilassa. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Radioleimattu liuos pysyy stabiilina kuusi tuntia enintään 25 °C:n lämpötilassa.

Radioleimattu valmiste on kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Älä käytä, jos havaitset hiukkasia ja/tai värimuutoksia.

Radioaktiiviset lääkkeet tulee hävittää kansallisten radioaktiivisia materiaaleja koskevien säädösten mukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Lymphoseek sisältää

- Vaikuttava aine on tilmanosepti. Yksi injektiopullo sisältää 50 mikrogrammaa tilmanoseptia.
- Muut aineet ovat trehaloosi, dihydraatti, glysiini (E640), natriumaskorbaatti (E301), tinakloridi, dihydraatti, natriumhydroksidi (E524) ja kloorivetyhappo, laimea (E507).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ennen lääkevalmisteen käyttöä injektiopulloon sekoitetaan toista lääkettä nimeltä natriumperteknetaatti (sisältää <sup>99m</sup>Tc:tä). Näin saadaan ainetta nimeltä teknetium (<sup>99m</sup>Tc) -tilmanosepti.

### Pakkauskoot

Lasiset injektiopullot toimitetaan viiden injektiopullon pakkauksissa.

### Myyntiluvan haltija

Navidea Biopharmaceuticals Europe Ltd.  
Kilminton South  
Ballinroad  
Dungarvan  
Co. Waterford, X35 WP70  
Irlanti

### Valmistaja

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

#### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
--

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Lymphoseek-valmisteen täydellinen valmisteyhtenveto on painetun pakkausselosteen lopussa, josta sen voi repäistä irti. Tarkoituksena on antaa hoitoalan ammattilaisille lisää tieteellistä ja käytännöllistä tietoa tämän radioaktiivisen lääkkeen antamisesta ja käytöstä.

Lue valmisteyhtenveto huolellisesti [valmisteyhtenveto on pakkauksessa].

Ravimil on müügiluba lõppenud