

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lymphoseek 50 mikrogramų rinkinys radiofarmaciniam preparatui

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekviename flakone yra 50 mikrogramų tilmanocepto.

Radionuklido rinkinyje nėra.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Rinkinys radiofarmaciniam preparatui.

Flakone yra sterilūs, nepirogeniniai, balti arba beveik balti liofilizuoti milteliai.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1. Terapinės indikacijos**

Šis vaistinis preparatas vartojamas tik diagnostikai.

Radioaktyviai pažymėtas Lymphoseek naudojamas siekiant vizualizuoti ir operacijos metu aptikti sarginius limfmazgius, drenuojančius krūties vėžiu, melanoma arba lokalizuota burnos ertmės plokščialąsteline karcinoma sergantiems suaugusiems pacientams diagnozuotą pirminį naviką.

Išorinį vizualizacinį tyrimą ir intraoperacinį vertinimą galima atlikti gama spinduliuotės detektoriumi.

### **4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas**

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti tik ligoninėse.

Vaistinį preparatą gali suleisti tik apmokyti sveikatos priežiūros specialistai, turintys techninių praktinių žinių, kaip atlikti sarginių limfmazgių lokalizacijos nustatymo procedūras ir vertinti gautus duomenis.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė – 50 mikrogramų tilmanocepto, radioaktyviai pažymėto techneciu Tc 99m, kurio radioaktyvumas, operaciją atliekant tą pačią dieną, turi būti 18,5 MBq, o operaciją atliekant kitą dieną – 74 MBq. 50 mikrogramų dozės nereikia koreguoti pagal kūno svorį. Iš viso pacientui galima suleisti ne daugiau kaip 50 mikrogramų tilmanocepto; bendras vienos dozės radioaktyvumas turi būti ne didesnis kaip 74 MBq.

Rekomenduojamas mažiausias laikas nuo injekcijos iki vizualizacinio tyrimo – 15 min. Atliekant operaciją, limfmazgių lokalizacijos nustatymo procedūrą galima pradėti ne anksčiau kaip praėjus 15 min. po injekcijos.

Pacientams, kurių operacija numatyta injekcijos dieną, suleidžiama 18,5 MBq techneciu Tc 99m radioaktyviai pažymėto preparato. Injekciją reikia atlikti likus ne daugiau kaip 15 valandų iki numatyto operacijos ir intraoperacinės detekcijos laiko.

Pacientams, kurių operacija numatyta kitą dieną po injekcijos, suleidžiama 74 MBq techneciu Tc 99m radioaktyviai pažymėto preparato. Injekciją reikia atlikti likus ne daugiau kaip 30 valandų iki numatyto operacijos ir intraoperacinės detekcijos laiko.

### Ypatingos populiacijos

#### *Kepenų arba inkstų veiklos sutrikimas*

Reikia atidžiai įvertinti radioaktyviai pažymėto preparato, kurį numatoma suleisti šiems pacientams, aktyvumą, nes jų organizme gali susidaryti didesnė spinduliuotės ekspozicija. Net jei iš organizmo nepasišalintų nė kiek iš 74 MBq dozės, spinduliuotės dozė pacientui neviršytų 2,28 mSv.

Išsamių šio vaistinio preparato dozės intervalo nustatymo ir koregavimo tyrimų įprastose ir ypatingose populiacijose neatlikta. Techneciu Tc 99m pažymėto tilmanocepto farmakokinetikos charakteristikos pacientų, kurių inkstų arba kepenų veikla sutrikusi, organizmuose nenustatytos (žr. 5.2 skyrių).

#### *Senyvi pacientai*

Atliekant klinikinius tyrimus buvo vertinami senyvų 65 metų ir vyresnių (32 %) pacientų duomenys; saugumo problemų nenustatyta. Koreguoti vaistinio preparato dozės pagal amžių nerekomenduojama.

#### *Vaikų populiacija*

Lymphoseek saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Prieš vartojimą šį vaistinį preparatą reikia radioaktyviai pažymėti. Radioaktyviai pažymėtas preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas, ir jame nesimato kietųjų dalelių.

Radioaktyviai pažymėtą preparatą galima suleisti į odą, po odą, į naviką arba apie naviką.

Melanoma sergantiems pacientams preparatas suleidžiamas į odą atliekant vieną arba kelias injekcijas.

Krūties vėžiu sergantiems pacientams preparatas suleidžiamas į odą, aplink aureolę (atliekant vieną arba kelias injekcijas) arba apie naviką (atliekant kelias injekcijas).

Burnos ertmės plokščialąsteline karcinoma sergantiems pacientams preparatas suleidžiamas apie naviką (atliekant kelias injekcijas).

Kiekviename 50 mikrogramų flakone yra vaistinio preparato paviršius, kad būtų užtikrinamas suvartojamas 50 mikrogramų tilmanocepto kiekis. Tačiau flakoną reikia paruošti, kaip nurodyta, ir vienai paciento dozei panaudoti 50 mikrogramų atitinkantį kiekį.

Vienos injekcijos tūris turi būti ne didesnis kaip 0,5 ml ir ne mažesnis kaip 0,1 ml. Iš viso pacientui galima suleisti ne daugiau kaip 1,0 ml ir ne mažiau kaip 0,1 ml tūrio tirpalo. Atskiedus preparatą iki daugiau kaip 1,0 ml tūrio, gali pakisti Lymphoseek dispozicija *in vivo*.

Radiofarmacinio preparato paruošimo ir radiocheminio grynumo kontrolės instrukcija pateikiama 12 skyriuje.

Informacija apie pacientų paruošimą pateikiama 4.4 skyriuje.

### 4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba bent vienai radioaktyviai pažymėto preparato sudedamajai daliai.

### 4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Padidėjusio jautrumo arba anafilaksinių reakcijų galimybė

Visada būtina įvertinti padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant sunkias pavojų gyvybei keliančias mirtinas anafilaksines ir (arba) anafilaktoidines reakcijas, pasireiškimo galimybę.

Pasireiškus padidėjusiam jautrumui arba prasidėjus anafilaksinėms reakcijoms, būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato švirkštimą ir, esant būtinybei, pradėti intraveninį gydymą. Kad susiklosčius kritiškai padėčiai būtų galima nedelsiant imtis atitinkamų veiksmų, būtina užtikrinti galimybę nedelsiant panaudoti būtinuosius vaistinius preparatus ir įrangą, pvz., endotrachėjinį vamzdelį ir plaučių ventiliatorių.

#### Naudos ir rizikos kiekvienam pacientui pagrindimas

Kiekvieno paciento atveju spinduliuotės ekspozicija turi būti pagrįsta tikėtina nauda. Kiekvienu atveju suleidžiamo preparato aktyvumas turi būti kuo mažesnis, bet pakankamas reikiamiems diagnostiniams duomenims surinkti.

#### Sutrikusi inkstų ir kepenų veikla

Reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos šiems pacientams santykį, nes jų organizme gali susidaryti didesnė spinduliuotės ekspozicija. Net jei iš organizmo nepasisalintų nė kiek iš 74 MBq dozės, apytikrė spinduliuotės dozė pacientui neviršytų 2,28 mSv (žr. 4.2 skyrių).

#### Paciento paruošimas

Prieš pradėdant tyrimą pacientas turi gauti pakankamai skysčių, nes dažnas šlapinimasis per pirmąsias valandas po tyrimo sumažintų spinduliuotės ekspoziciją paciento organizme.

#### Specialieji įspėjimai

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Dėl atsargumo priemonių, susijusių su pavojumi aplinkai, žr. 6.6 skyrių.

### 4.5. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Panašiu laiku arba anatomiškai proksimaliau Lymphoseek injekcijos vietos pacientui suleistas labai didelis žymenų arba kitų medžiagų kiekis gali įtakoti Lymphoseek dispoziciją *in vivo*. Kitus žymenis galima suleisti likus ne mažiau kaip 30 minučių iki arba praėjus ne mažiau kaip 30 minučių po Lymphoseek injekcijos.

Sąveikos tyrimų neatlikta.

### 4.6. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

#### Vaisingo amžiaus moterys

Kai radiofarmacinį preparatą ketinama suleisti vaisingo amžiaus moteriai, svarbu nustatyti, ar ji nėra nėščia. Visas moteris, kurių menstruacijos vėluoja, reikia laikyti esančiomis nėščiomis, kol nebus patvirtinta priešingai. Esant abejonių dėl galimo nėštumo (jeigu moters menstruacijos vėluoja, menstruacijos labai nereguliarios ir pan.), pacientei reikia pasiūlyti alternatyvius metodus, kuriuos taikant jonizuojanti spinduliuotė nenaudojama (jei tokių yra).

#### Nėštumas

Duomenų apie Lymphoseek vartojimą nėštumo metu nėra. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta, ir nežinoma, ar nėščiajai suleistas Lymphoseek gali pakenkti vaisiui.

Nėščiajai atliekant su radionuklidais susijusias procedūras, spinduliuotės dozė tenka ir vaisiui. Todėl nėštumo laikotarpiu turėtų būti atliekami tik būtinausi tyrimai, kai tikėtina nauda yra gerokai didesnė už motinai ir vaisiui keliamą pavojų.

#### Žindymas

Nežinoma, ar techneciu Tc 99m pažymėtas tilmanoceptas išsiskiria į motinos pieną.

Prieš suleidžiant radiofarmacinio preparato žindančiai motinai, reikia apsvarstyti galimybę atidėti radionuklido naudojimą, kol motina nustos žindyti, ir parinkti tinkamiausią radiofarmacinį preparatą, atsižvelgiant į tai, kad radioaktyviosios dalelės išsiskiria į motinos pieną. Jeigu vaistinių preparatų būtina suleisti, 24 val. po injekcijos žindyti negalima ir reikia išpilti visą nutrauktą pieną.

#### Vaisingumas

Lymphoseek poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta.

### **4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Lymphoseek gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8. Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 553 pacientai, dažniausios buvo šios nepageidaujamos reakcijos:

- sudirginimas injekcijos vietoje (0,7 %; 4 iš 553 pacientų);
- skausmas injekcijos vietoje (0,2 %; 1 iš 553 pacientų).

Kitos nepageidaujamos reakcijos buvo nedažnos, nesunkios ir trumpalaikės.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu vertintas toliau nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnis tiriant 553 pacientus, kuriems 18 metų ir daugiau ir kuriems suleista Lymphoseek. Pagal pasireiškimo laiką šios reakcijos buvo susijusios su Lymphoseek injekcija, taip pat jas galėjo sukelti kiti pacientui skirti vaistiniai preparatai arba atliktos chirurginės procedūros.

Per klinikinius tyrimus stebėtos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal pasireiškimo dažnio kategoriją. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

| <b>Organų sistemų klasė</b>                       | <b>Nepageidaujama reakcija į vaistą (NRV)</b>                        |
|---|--|
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai                 | Nedažnas – hiperkalcemija.   |
| Nervų sistemos sutrikimai                         | Nedažnas – afazija, galvos svaigimas, galvos skausmas, parestezija.  |
| Akių sutrikimai                                   | Nedažnas – neryškus matymas.   |
| Širdies sutrikimai                                | Nedažnas – sinusinė tachikardija.                                    |
| Kraujagyslių sutrikimai                           | Nedažnas – veido raudonis.   |
| Virškinimo trakto sutrikimai                      | Nedažnas – pykinimas.  |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai               | Nedažnas – odos sudirginimas.  |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | Nedažnas – galūnių, skeleto ir raumenų, kaklo, žandikaulio skausmas. |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai                 | Nedažnas – skubus poreikis šlapintis, poliakiurija.                  |

|  |  |
|--|--|
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai                 | Nedažnas – krūčių skausmas.  |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai    | Nedažnas – sudirginimas, skausmas injekcijos vietoje, karščio pojūtis. |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos | Nedažnas – skausmas pjūvio vietoje, seroma, žaizdos atsivėrimas.       |

Jonizuojančios spinduliuotės poveikis siejamas su didesne vėžio rizika ir paveldimų defektų vystymosi galimybe. Kadangi suleidus didžiausio rekomenduojamo 74 MBq aktyvumo preparato, poveikio dozė suaugusiajam (sveriančiam 70 kg) yra 1,32 mSv, nepageidaujamų reakcijų tikimybė turėtų būti nedidelė.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

#### **4.9. Perdozavimas**

Pacientui galima suleisti iš viso ne daugiau kaip 50 mikrogramų tilmanocepto; bendras vienos dozės radioaktyvumas turi būti ne didesnis kaip 74 MBq. Atsižvelgiant į bendrą suleidžiamo preparato kiekį, lėtinis ar ūminis perdozavimas mažai tikėtinas.

Gyvūnams suleidus 3,7 karto už žmonėms rekomenduojamą dozę didesnę Lymphoseek kiekį, kai tilmanocepto ekspozicija 390 kartų viršijo numatytą šio vaisto ekspoziciją žmogaus organizme, klinikinių pasekmių nenustatyta.

Jeigu kartu su tilmanoceptu pacientui suleidžiama pernelyg didelė spinduliuotės dozė, jei įmanoma, absorbuotąją dozę paciento organizme reikia mažinti didinant iš organizmo pašalinamo radionuklido kiekį skatinant dažną šlapinimąsi arba taikant forsuotą diurezę ir dažnai ištuštinant šlapimo pūslę.

### **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

#### **5.1. Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – diagnostiniai radiofarmaciniai preparatai, skirti navikų nustatymui; ATC kodas – V09IA09.

#### Veikimo mechanizmas

Lymphoseek – tai į receptorius nukreiptas radiofarmacinis preparatas, sukurtas taip, kad greitai judėtų limfagyslėmis; jis biologiškai veikia, kaupiasi ir užsilaiko pirminiuose navikus drenuojančiuose limfmazgiuose, kurie yra svarbiausi prognostiniai veiksniai (sarginiuose limfmazgiuose). Medžiaga tilmanoceptas specifiskai jungiasi prie manozę prisijungiančio receptoriaus baltymų (CD206), kurių yra makrofagų ir dendritinių ląstelių paviršiuje. Didelė makrofagų koncentracija yra limfmazgiuose.

Tilmanoceptas yra makromolekulė, kurią sudaro daug dietilentriaminopentaacetinės rūgšties (DTPA) ir manozės molekulių, kurių kiekviena dirbtiniu būdu prijungta prie 10 kDa dekstrano pagrindo. Manozė veikia kaip receptoriaus substratas, o DTPA – kaip chelatinimo medžiaga žymėjimui techneciu Tc 99m. Vidutinis tilmanocepto makromolekulės skersmuo yra 7 nm; toks nedidelis molekulinis dydis suteikia galimybę tilmanoceptui veiksmingiau pateikti į limfinius kanalus, todėl jis greitai ir nuosekliai pašalinama iš injekcijos vietos.

Paruoštas ir radioaktyviai pažymėtas Lymphoseek suleidžiamas netoli naviko ir naudojamas gama spinduliuotės detekcija grindžiamai priešoperacinei vizualizacijai kartu su stacionaria gama kamera (scintigrafija), vieno fotono emisijos kompiuterine tomografija (SPECT) arba SPECT kompiuterizuota

tomografija (SPECT/CT) ir (arba) operacijos metu kartu su gama spinduliuotės detektoriumi siekiant limfinėje apytakoje lokalizuoti naviką drenuojančius sarginius limfmazgius.

Atliekant *in vitro* tyrimus, techneciu Tc 99m žymėtas tilmanoceptas specifiskai ir stipriai jungėsi su žmogaus CD206 receptoriais, jungimosi pirminėje rišimosi vietoje disociacijos konstantai ( $K_d$ ) siekiant  $2,76 \times 10^{-11}$  M. Atliekant I fazės klinikinius tyrimus nustatyta, kad maždaug 0,5–1,8% tilmanocepto dozės po 30 minučių specifiskai jungdamasis susikaupė drenuojančiuose limfmazgiuose. Techneciu Tc 99m žymėto tilmanocepto rišimasis nepriklauso nuo naviko tipo ar ligos sunkumo.

#### Klinikinis veiksmingumas

Atliekant III fazės klinikinius tyrimus, techneciu Tc 99m žymėtą tilmanoceptą buvo galima nustatyti sarginiuose limfmazgiuose praėjus ne daugiau kaip 10 minučių po injekcijos. Atliekant išorinę gama spinduliuotės vizualizacijos analizę, nustatyta, kad prisijungęs techneciu Tc 99m žymėtas tilmanoceptas užsilaiškė tuose pačiuose drenuojančiuose limfmazgiuose iki 30 valandų. Priešoperacinė limfoscintigrafija buvo atlikta visiems melanoma sergantiems pacientams, visiems galvos ir kaklo plokščialąsteline karcinoma sergantiems pacientams ir 82 % krūties vėžiu sergančių pacientų. Visų pacientų atveju sutapo 97,8 % limfmazgių lokalizacijos (limfmazgiai nustatyti radioaktyvumo detekcijos būdu), atlikus priešoperacinę limfoscintigrafiją ir intraoperacinį limfmazgių tyrimą, rezultatų.

Atliekant III fazės klinikinius tyrimus su krūties vėžiu sergančiais pacientais, kurie buvo tiriami naudojant ir techneciu Tc 99m žymėtą tilmanoceptą, ir tamsiai mėlynus dažus (angl. *vital blue dye*), 99,91 % pacientų techneciu Tc 99m žymėtu tilmanoceptu lokalizuota vidutiniškai 2,08 sarginio limfmazgio pacientui (pagal nustatyto poveikio meta-analizę). Šie rodikliai yra gerokai didesni ( $p < 0,0001$ ), palyginti su literatūroje publikuota atsitiktinių poveikių meta-analize, kurioje vertinamos Europos klinikinėje praktikoje naudojamos koloidinės medžiagos limfmazgiams lokalizuoti. Dviejų III fazės tyrimų duomenų nustatyto poveikio metaanalizės metu nustatyta, kad techneciu Tc 99m žymėtu tilmanoceptu buvo lokalizuota 99,99 % vėliau pašalintų navikų, kurie prieš tai nusidažė tamsiai mėlyna spalva (duomenų atitikimas). Tuo tarpu naudojant tamsiai mėlynus dažus buvo lokalizuota 66,96 % vėliau pašalintų limfmazgių, aptiktų naudojant techneciu Tc 99m žymėtą tilmanoceptą (atvirkštinis atitikimas).

Atliekant III fazės klinikinius tyrimus su melanoma sergančiais pacientais, kurie buvo tiriami naudojant ir techneciu Tc 99m žymėtą tilmanoceptą, ir tamsiai mėlynus dažus, 99,89% pacientų techneciu Tc 99m žymėtu tilmanoceptu lokalizuota vidutiniškai 2,3 sarginio limfmazgio pacientui (pagal nustatyto poveikio meta-analizę). Šie rodikliai yra gerokai didesni ( $p < 0,0001$ ), palyginti su literatūroje publikuota atsitiktinių poveikių metaanalize, kurioje vertinamos Europos klinikinėje praktikoje naudojamos koloidinės medžiagos limfmazgiams lokalizuoti. Dviejų III fazės tyrimų duomenų nustatyto poveikio meta-analizės metu nustatyta, kad techneciu Tc 99m žymėtu tilmanoceptu buvo lokalizuota 99,99 % vėliau pašalintų navikų, kurie prieš tai nusidažė tamsiai mėlyna spalva (duomenų atitikimas). Tuo tarpu naudojant tamsiai mėlynus dažus buvo lokalizuota 63,50 % vėliau pašalintų limfmazgių, aptiktų naudojant techneciu Tc 99m žymėtą tilmanoceptą (atvirkštinis atitikimas).

Atliekant vieną III fazės tyrimą su pacientais, kuriems buvo diagnozuota burnos ertmės ar odos plokščialąstelinė karcinoma, techneciu Tc 99m žymėtu tilmanoceptu sarginiai limfmazgiai lokalizuoti 97,59 % pacientų, kurių limfmazgiai buvo vertinami. Lyginant su limfmazgių, kurie buvo visiškai pašalinti operacijos metu, patologine būkle, nustatyta, kad techneciu Tc 99m žymėtu tilmanoceptu sarginiai limfmazgiai, į kuriuos galėjo metastazuoti navikas, iš anksto teisingai lokalizuoti 38 iš 39 pacientų; neteisingai neigiami rezultatai nustatyti 2,56 % pacientų. Bendras tyrimo techneciu Tc 99m žymėtu tilmanoceptu tikslumas pagal tai, keliems pacientams teisingai nustatyti teigiami ir neigiami rezultatai lyginant su lokalizuotų limfmazgių patologijos rezultatais, siekė 98,8 %.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Lymphoseek tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis solidinius piktybinius navikus drenuojančių limfmazgių diagnostinio vizualizavimo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2. Farmakokinetinės savybės

Atlikti du I fazės klinikiniai tyrimai su krūties vėžiu sergančiais pacientais ir vienas I fazės tyrimas su melanoma sergančiais pacientais. Šių tyrimų tikslas buvo atlikti Lymphoseek radiofarmakokinetinį vertinimą.

### Pasiskirstymas

Atliekant vieną I fazės tyrimą su krūties vėžiu sergančiais pacientais, visos trys Lymphoseek dozės, kurios buvo tiriamos (4 mikrogramų, 20 mikrogramų ir 100 mikrogramų), buvo greitai pašalintos iš injekcijos vietos (eliminacijos greičio konstantos svyravo nuo 0,222/h iki 0,278/h). Techneciu Tc 99m žymėto tilmanocepto telkimasis pirminį naviką drenuojančiame sarginiame limfmazgyje didėjo didėjant vaistinio preparato dozei ( $p=0,009$ ): suleidus 4 mikrogramus, 20 mikrogramų ir 100 mikrogramų Lymphoseek, techneciu Tc 99m žymėto tilmanocepto koncentracija pirminį naviką drenuojančiame sarginiame limfmazgyje ( $L_{SN}$ ) siekė atitinkamai  $0,09 \pm 0,20$  pmol,  $6,53 \pm 2,52$  pmol ir  $10,58 \pm 8,43$  pmol.

4 mikrogramų, 20 mikrogramų ir 100 mikrogramų Lymphoseek dozių grupėse pirminį naviką drenuojančių sarginių limfmazgį pasiekusi suleisto vaistinio preparato dozės procentinė dalis ( $\%ID_{SN}$ ) siekė atitinkamai  $0,05 \% \pm 0,10 \%$ ,  $0,52 \% \pm 0,38 \%$  ir  $0,21 \% \pm 0,17 \%$ . Suleidus dvi skirtingas dozes, didžiausia vaistinio preparato dozės procentinė dalis ( $\%ID$ ) kraujo plazmoje susidarė po 4 valandų; vidutinės šio rodiklio vertės suleidus 4 mikrogramus ir 100 mikrogramų siekė atitinkamai  $0,0090 \% / g \pm 0,0048 \% / g$  ir  $0,0039 \% / g \pm 0,0046 \% / g$ . Didžiausia  $\%ID$  suleidus 20 mikrogramų dozę susidarė po 2,5 val. (vidutinė  $\%ID$  vertė –  $0,0023 \% / g \pm 0,0005 \% / g$ ).

Atliekant antrą I fazės tyrimą su krūties vėžiu sergančiais pacientais, kurių metu jiems buvo suleista 20 mikrogramų Lymphoseek, vidutinio techneciu Tc 99m žymėto tilmanocepto eliminacijos greičio konstanta siekė 0,299/h, o vaisto pusinės eliminacijos trukmė injekcijos vietoje buvo 2,6 h. Pacientų grupėje, kurioje Lymphoseek buvo suleista likus 3 valandoms iki operacijos,  $\%ID_{SN}$  siekė  $1,68 \% \pm 1,22 \%$ , o pacientų, kuriems šis vaistas suleistas likus 16 valandų iki operacijos, –  $1,81 \% \pm 2,19 \%$ .

Atliekant I fazės tyrimą su melanoma sergančiais pacientais, visų trijų tirtų Lymphoseek dozių (20 mikrogramų, 100 mikrogramų ir 200 mikrogramų) eliminacijos iš injekcijos vietos greičio konstantos svyravo nuo 0,227/h iki 0,396/h, o vaisto pusinės eliminacijos trukmė injekcijos vietoje svyravo nuo 1,75 iki 3,05 h. Techneciu Tc 99m žymėto tilmanocepto telkimasis pirminį naviką drenuojančiame sarginiame limfmazgyje didėjo didėjant vaistinio preparato dozei: suleidus 20 mikrogramų, 100 mikrogramų ir 200 mikrogramų Lymphoseek dozes, techneciu Tc 99m žymėto tilmanocepto  $L_{SN}$  vertės siekė atitinkamai  $5,01 \pm 8,02$  pmol,  $17,5 \pm 13,7$  pmol ir  $58,2 \pm 41,2$  pmol. Suleidus 20 mikrogramų Lymphoseek,  $\%ID_{SN}$  pirminį naviką drenuojančiame limfmazgyje siekė 0,50 %, suleidus 100 mikrogramų – 0,35 %, o suleidus 200 mikrogramų – 0,58 %. Suleidus dvi skirtingas dozes, didžiausia  $\%ID$  kraujo plazmoje susidarė po 15 minučių; vidutinės šio rodiklio vertės suleidus 20 mikrogramų ir 200 mikrogramų siekė atitinkamai  $0,0104 \% / g \pm 0,0135 \% / g$  ir  $0,0065 \% / g \pm 0,0082 \% / g$ . Didžiausia  $\%ID$  suleidus 100 mikrogramų susidarė po 1 ir 2 val. (vidutinė  $\%ID$  vertė abiem laiko momentais siekė  $0,0018 \% / g \pm 0,001 \% / g$ ).

### Eliminacija

Techneciu Tc 99m žymėtas tilmanoceptas iš organizmo šalinamas daugiausia per inkstus. Techneciu Tc 99m žymėto tilmanocepto metabolizmo eksperimentinių tyrimų neatlikta. Kepenyse tilmanoceptas gali skilti į sudedamąsias molekules, būtent dekstraną (kuris šalinamas per inkstus ir (arba) toliau metabolizuojamas į gliukozę), manozę (endogeninį cukrų) ir dietilentriaminopentaacetinę rūgštį (kuri šalinama per inkstus). Kaip visi paprasti metabolitai, ypač tie, kurių šalinimui didelę įtaką turi kepenys, dalis techneciu Tc 99m žymėto tilmanocepto taip pat gali būti pašalinta su tulžimi.

Techneciu Tc 99m žymėto tilmanocepto  $\%ID$  reikšmė kepenyse, inkstuose ir šlapimo pūslėje, apskaičiuota pagal viso krūties vėžiu sergančių pacientų kūno skenogramas, kurios buvo padarytos praėjus 1 val., 2,5 val. ir 12 val. po injekcijos, visais laiko momentais buvo mažesnė nei 2,6 % (analizuotos visos dozės). Techneciu Tc 99m žymėto tilmanocepto  $\%ID$  reikšmė kepenyse, inkstuose ir šlapimo pūslėje, apskaičiuota pagal viso melanoma sergančių pacientų kūno skenogramas, kurios buvo padarytos praėjus 1 val. ir 12 val. po injekcijos, po valandos svyravo nuo 1,1 % iki 3,1 %, o praėjus 12 valandų visiems pacientams sumažėjo iki mažiau nei 1 %.



### 5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, ūmaus ir kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Trehalozė dihidratas  
Glicinas (E640)  
Natrio askorbatas (E301)  
Alavo chloridas dihidratas (E5212)  
Natrio hidroksidas (E524)  
Praskiesta vandenilio chlorido rūgštis (E507)

### 6.2. Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 ir 12 skyriuose.

### 6.3. Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas  
18 mėnesių.

Po radioaktyvaus pažymėjimo  
6 valandos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti naudojant atitinkamą apsaugą nuo spinduliuotės.

Mikrobiologinių požiūriu preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Nesuvartojus tuoj pat, už radioaktyviai pažymėto preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsakingas vartotojas.

### 6.4. Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.  
Flakoną laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Radioaktyviai pažymėto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Radiofarmacinius preparatus reikia laikyti vadovaujantis nacionaliniais teisės aktais dėl radioaktyviųjų medžiagų.

### 6.5. Talpyklės pobūdis ir jos turinys

4 ml I tipo stiklo flakonas su bromobutilo gumos kamščiu, sandariai uždarytas nuimamu sandarinamuoju gaubtelio. Kiekviename flakone yra 50 mikrogramų tilmanocepto.

Pakuotės dydis – 5 flakonai.

### 6.6. Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendras įspėjimas  
Radiofarmacinius preparatus gali gauti, vartoti ir suleisti tik įgalioti asmenys nustatytais klinikinėmis aplinkybėmis. Jų gavimo, laikymo, vartojimo, perdavimo ir atliekų tvarkymo tvarka priklauso nuo

kompetentingos oficialios organizacijos nustatytų taisyklių ir (arba) išduotų atitinkamų leidimų.

Radiofarmacinius preparatus reikia ruošti laikantis ir radiacinės saugos, ir vaistų kokybės reikalavimų. Reikia imtis atitinkamų atsargumo priemonių sterilumui užtikrinti.

Flakono turinys skirtas tik Lymphoseek paruošimui ir radioaktyviam pažymėjimui; jo negalima tiesiog suleisti pacientui neparuošus preparato. Kiekviename 50 mikrogramų flakone yra vaistinio preparato perviršis, kad būtų užtikrinamas suvartojamas 50 mikrogramų tilmanocepto kiekis. Tačiau rekomenduojama flakoną paruošti, kaip nurodyta, ir vienai paciento dozei suvartoti 50 mikrogramų alikvoto; paruošus preparatą ir dalį jo panaudojus, likusią preparato dalį reikia išmesti, žr. 12 skirsnį.

Vaistinio preparato ruošimo ir radioaktyvaus žymėjimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 12 skyriuje. Radioaktyviai pažymėtas preparatas yra skaidrus, bespalvis, ir jame nesimato kietųjų dalelių.

Jeigu kuriuo nors metu ruošiant šį vaistinį preparatą šis flakonas būtų pažeistas, jo negalima naudoti.

Vartojimo procedūros turi būti atliekamos taip, kad vaistinio preparato užteršimo ir aparatą valdančio žmogaus apšvitinimo rizika būtų kuo mažesnė. Privaloma naudoti tinkamą apsauginį skydelį.

Prieš ruošiant preparatą, flakono turinys nėra radioaktyvus. Tačiau į jį suleidus natrio pertechnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) galutinį preparatą reikia tinkamai apsaugoti.

Radiofarmacinio preparato vartojimas sukelia kitiems asmenims riziką dėl išorinės spinduliuotės arba apšvitinimo, pvz., išpylus šlapimą, pacientui vemiant. Todėl, vadovaujantis nacionaliniais teisės aktais, būtina imtis apsaugos nuo spinduliuotės priemonių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/955/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2014 m. lapkričio 19 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2019 m. rugsėjo 16 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

## 11. DOZIMETRIJA

Technecis ( $^{99m}\text{Tc}$ ) gaminamas ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ) generatoriuje; jis skyla išspinduliuodamas gama kvantą su vidutine 140 keV energija, esant 6,02 val. skilimo pusėjimo trukmei, ir virsta techneciu ( $^{99m}\text{Tc}$ ), kurį dėl ilgos skilimo pusėjimo trukmės ( $2,13 \times 10^5$  metai) galima laikyti kvazistabiliu.

Radiacijos dozė daugelyje organų apskaičiuojama remiantis Medicininės vidinės radiacijos dozės (MIRD) komiteto patvirtintu standartinio žmogaus modeliu ir MIRD komiteto nustatytais S vertėmis; ji apskaičiuojama pagal biologinius radiacijos patekimo į organus ir pašalinimo iš kraujo duomenis.

1 ir 2 lentelėse nurodytos į vidutinio paciento (70 kg) organus ir audinius patenkančios spinduliuotės dozės suleidus vieną MBq radioaktyviai pažymėto Lymphoseek.

**1 lentelė. Apytikrė sugertoji spinduliuotės dozė Lymphoseek suleidus krūties vėžiu sergantiems pacientams<sup>a</sup>.**

| <b>Apytikrė sugertoji spinduliuotės dozė krūties vėžiu sergančių pacientų kūne (mGy/MBq)</b> |                    |
|--|--------------------|
| <b>Tikslinis organas</b>   | <b>Suaugusieji</b> |
| galvos smegenys  | 0,0002             |
| krūtis (injekcijos vieta)  | 0,0897             |
| tulžies pūslės sienelė   | 0,0019             |
| apatinės storosios žarnos dalies sienelė   | 0,0007             |
| plonoji žarna  | 0,0005             |
| skrandis   | 0,0010             |
| viršutinės storosios žarnos dalies sienelė   | 0,0007             |
| inkstas  | 0,0101             |
| kepenys  | 0,0018             |
| plaučiai   | 0,0020             |
| raumenys   | 0,0005             |
| kiaušidės  | 0,0101             |
| raudonieji kaulų čiulpai   | 0,0007             |
| kaulas   | 0,0010             |
| blūžnis  | 0,0015             |
| sėklidės   | 0,0027             |
| užkrūčio liauka  | 0,0063             |
| skydliaukė   | 0,0048             |
| šlapimo pūslė  | 0,0032             |
| visas kūnas (kraujas) <sup>b</sup>   | 0,0011             |
| <b>Efektinė dozė (E) (vyrai, mSv/MBq)</b>  | <b>0,01600</b>     |
| <b>Efektinė dozė (E) (moterys, mSv/MBq)</b>  | <b>0,01785</b>     |

<sup>a</sup>. Apskaičiuota remiantis 18 krūties vėžiu sergančių pacientų, kuriems atliktos keturios injekcijos, apie naviką suleidžiant 4, 20 ir 100 mikrogramų Lymphoseek, duomenimis.

<sup>b</sup>. Spinduliuotės dozė kraujyje – tai bendra ekspozicija organizme, išskyrus nepriklausomus kitų organų ir audinių matavimus.

**2 lentelė. Apytikrė sugertoji spinduliuotės dozė Lymphoseek suleidus melanoma sergantiems pacientams<sup>a</sup>**

| <b>Apytikrė sugertoji spinduliuotės dozė melanoma sergančių pacientų kūne (mGy/MBq)</b> |                                       |
|---|---------------------------------------|
| <b>Tikslinis organas</b>  | <b>Melanoma sergantys suaugusieji</b> |
| galvos smegenys   | 0,0050                                |
| krūtis (injekcijos vieta)   | 0,0427                                |
| tulžies pūslės sienelė  | 0,0038                                |
| apatinės storosios žarnos dalies sienelė  | 0,0031                                |
| plonoji žarna   | 0,0032                                |
| skrandis  | 0,0030                                |
| viršutinės storosios žarnos dalies sienelė  | 0,0031                                |
| inkstas   | 0,0150                                |
| kepenys   | 0,0050                                |
| plaučiai  | 0,0032                                |
| raumuo  | 0,0024                                |
| kiaušidės   | 0,0162                                |
| raudonieji kaulų čiulpai  | 0,0027                                |
| kaulas  | 0,0047                                |
| blūžnis   | 0,0032                                |
| sėklidės  | 0,0056                                |
| užkrūčio liauka   | 0,0031                                |
| skydliaukė  | 0,0025                                |
| šlapimo pūslė   | 0,0076                                |
| visas kūnas (kraujas) <sup>b</sup>  | 0,0030                                |
| <b>Efektinė dozė (E) (vyrai, mSv/MBq)</b>   | 0,01094                               |
| <b>Efektinė dozė (E) (moterys, mSv/MBq)</b>   | 0,01357                               |

<sup>a</sup>. Apskaičiuota remiantis 18 melanoma sergančių pacientų, kuriems atliktos keturios injekcijos, į odą suleidžiant 20, 100 ir 200 mikrogramų Lymphoseek, duomenimis.

<sup>b</sup>. Spinduliuotės dozė kraujyje – tai bendra ekspozicija organizme, išskyrus nepriklausomus kitų organų ir audinių matavimus.

## **12. RADIOFARMACINIŲ PREPARATŲ Ruošimo INSTRUKCIJA**

### Radiacinė sauga. Preparato ruošimas

Siekiant išvengti nereikalingo spinduliuotės poveikio pacientui, darbuotojams, klinikos personalui ir kitiems asmenims, ruošiant Lymphoseek reikia naudoti neperšlampamas pirštines, veiksmingą apsaugą nuo spinduliuotės ir atitinkamas saugumo priemones.

Radiofarmacinius preparatus gali leisti tik sveikatos priežiūros specialistai arba tik kontroliuojant sveikatos priežiūros specialistams, kurie yra baigę specialius mokymus ir įgyję patirties saugiai naudoti ir ruošti radionuklidus ir kurių patirtis ir užbaigti mokymai patvirtinti atitinkamos vyriausybės tarnybos, kuri įgaliota išduoti leidimus naudoti radionuklidus.

### Nurodymai dėl 50 mikrogramų flakono tilmanocepto miltelių radioaktyvaus žymėjimo techneciu Tc 99m Bendrosios sąlygos

Flakone esančios rinkinio sudedamosios dalys yra sterilios, nepirogeninės ir skirtos tik Lymphoseek paruošti. Neparuoštų flakono sudedamųjų dalių negalima tiesiogiai suleisti pacientui. Preparatas turi būti ruošiamas ir naudojamas aseptinėmis sąlygomis.

Ruošianti ir naudojant šį preparatą reikia laikytis atitinkamų radiacinės saugos priemonių. Siekiant išvengti spinduliuotės poveikio, radioaktyviai pažymėtą Lymphoseek reikia laikyti nuo spinduliuotės apsaugančioje talpyklėje.

Galima naudoti tik eliuatą iš technecio Tc 99m generatoriaus, eliuotą prieš ne daugiau kaip 8 valandas. Siekiant didžiausio radiocheminio grynumo, preparatą reikia ruošti naudojant technecio Tc 99m generatoriumi šviežiai eliuotą eliuatą.

Žymėjimo Techneciu Tc 99m reakcijos priklauso nuo alavo jono redukuotos būsenos išlaikymo. Natrio pertechnetato (Tc 99m) injekcijos su oksidantais naudoti šiam rinkiniui ruošti negalima. Flakonai yra sandariai uždaryti azoto atmosferoje; oras arba deguonis kenkia flakono turiniui, todėl flakono negalima atidaryti.

Paruošus, radioaktyviai pažymėtą injekcinį tirpalą Lymphoseek reikia suvartoti per 6 valandas. Atliekant injekciją, Tc 99m radioaktyvumas preparato dozėje turi būti ne mažesnis, nei numatytas, kai operacija atliekama tą pačią dieną (18,5 MBq) arba kitą dieną (74MBq).

#### Preparato injekcijos tūrio nustatymas

Lymphoseek galima suleisti pacientui atliekant vieną arba kelias injekcijas. Prieš ruošiant preparatą, reikia nuspręsti dėl injekcijos metodo ir injekcijų skaičiaus tam tikram pacientui. Kiekvienai injekcijai reikia paruošti po atskirą švirkštą. Pagal numatytą švirkštų skaičių ir bendrą preparato injekcijų vienam pacientui tūrį reikia nustatyti (remiantis toliau pateikiama 3 lentele) paruošto radioaktyviai pažymėto Lymphoseek tūrį flakone.

Paruošus ir radioaktyviai pažymėjus Lymphoseek (jeigu jis ruošiamas laikantis instrukcijos), kiekviename flakone turėtų būti kiek daugiau nei 50 mikrogramų preparato, ir jis turėtų būti naudojamas, kaip nurodyta 3 lentelėje. Papildomai yra 12,5 mikrogramo preparato, kad būtų galima atlikti radiocheminio grynumo testą ir užtikrinti, kad būtų suvartojamas 50 mikrogramų tilmanocepto kiekis. Pacientui nereikia suleisti viso flakono turinio. Paruošus, radioaktyviai pažymėtą preparatą reikia suvartoti per 6 valandas. Nesuvartotą preparato likutį reikia išmesti.

#### **3 lentelė. Lymphoseek injekcijos pagal injekcijų tūrį**

| <b>Reikiamas injekcijų skaičius</b>   | <b>Bendras preparato tūris, kuri numatoma suleisti</b> | <b>Bendras paruošto Lymphoseek tūris flakone</b> |
|---|--|--|
| 1 x 0,1 ml injekcija  | 0,1 ml   | 0,125 ml   |
| 5 x 0,1 ml injekcijos arba<br>2 x 0,1 ml injekcijos arba<br>1 x 0,5 ml injekcija  | 0,5 ml   | 0,625 ml   |
| 5 x 0,2 ml injekcijos arba<br>4 x 0,25ml injekcijos arba<br>2 x 0,5 ml injekcijos | 1 ml   | 1,25 ml  |

#### Ruošimo būdas

Radioaktyviai pažymėtas Lymphoseek injekcinis tirpalas iš rinkinio sudedamų dalių ruošiamas aseptinėmis sąlygomis tokia tvarka:

- Prieš radioaktyviai žymint preparatą, reikia apžiūrėti, ar nepažeistas tilmanocepto miltelių flakonas. Nenaudokite flakono, jeigu jis atrodo pažeistas.
- Radioaktyviam žymėjimui reikia naudoti natrio pertechnetato (Tc 99m) tirpalą iš Tc 99m generatoriaus, eliuotą prieš ne daugiau kaip 8 valandas.
- Nei radioaktyviai žymėdami vaistinį preparatą, nei prieš tai neatidarykite tilmanocepto miltelių flakono.
- Aseptinėmis sąlygomis steriliu švirkštu ištraukite maždaug 23,1 MBq arba 92,5MBq natrio pertechnetato (Tc 99m) tirpalo, t. y. maždaug 0,125 ml (siekiant gauti 0,125 ml paruošto tirpalo flakone) arba maždaug

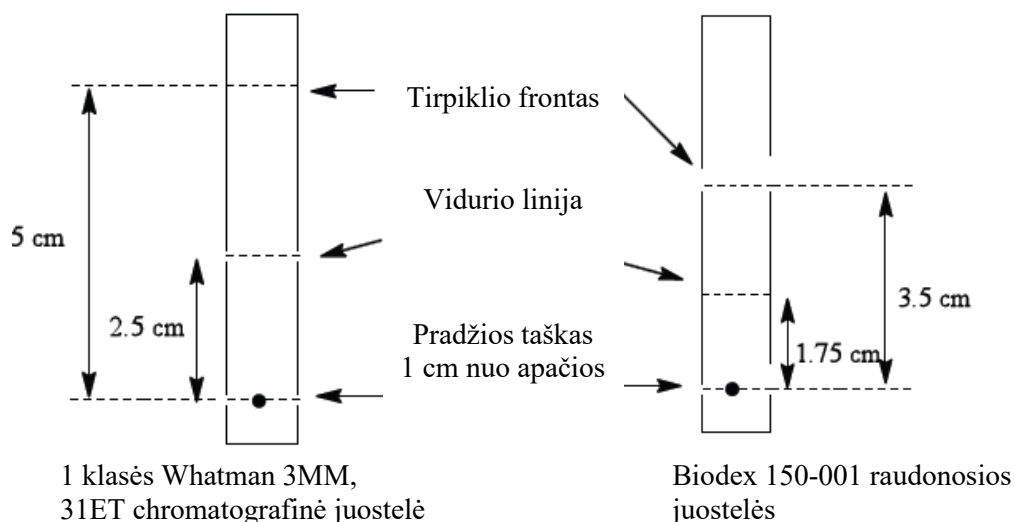
0,5 ml tirpalo (siekiant gauti 0,625 ml arba 1,25 ml paruošto tirpalo flakone). Dozės kalibratoriumi nustatykite švirkšte esančio technecio Tc 99m aktyvumą.

- Prieš radioaktyviai žymėdami preparatą, radioaktyviojo preparato flakono etiketėje esančioje skyltyje užrašykite radioaktyvumo lygį, paruošto tirpalo tūrį flakone, datą ir laiką, tinkamumo laiką ir serijos numerį ir užklijuokite ją ant tilmanocepto miltelių flakono. Įstatykite flakoną į nuo spinduliuotės apsaugančią talpyklę ir sterilizuokite kamštį alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Laikydami aseptinių sąlygų suleiskite natrio pertechnetato (Tc 99m) tirpalą (gautą atlikus d žingsnį) į tilmanocepto miltelių flakoną. Neištraukdami adatos, iš flakono ištraukite tokį patį viršerdvės dujų kiekį. Neatidarykite flakono.
- Ištraukite adatą, švelniai pasukiokite flakoną, kad turinys susimaišytų; flakonas turi pastovėti kambario temperatūroje ne mažiau kaip 15 minučių.
- Jei reikia, laikydami aseptinių sąlygų, į radioaktyviai pažymėtą tilmanocepto miltelių preparatą flakone suleiskite tiek 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo, kad prieš pripildant švirkštą (-us) pacientui skirta preparato doze, flakone būtų 0,125, 0,625 arba 1.25 ml paruošto tirpalo. Siekiant normalizuoti slėgį, iš flakono ištraukite tokį patį viršerdvės dujų kiekį.
- Dozės kalibratoriumi nustatykite bendrą flakone esančio radioaktyviai pažymėto preparato radioaktyvumą. Rinkinyje esančioje apsauginės talpyklės etiketėje užrašykite technecio Tc 99m aktyvumo lygį, bendrą tūrį, analizės laiką ir datą, tinkamumo laiką ir serijos numerį. Užklijuokite etiketę ant apsauginės talpyklės.
- Nustatykite radioaktyviai pažymėto preparato radiocheminį grynumą, kaip nurodyta toliau.
- Į reikiamą skaičių švirkštų pritraukite reikiamą radioaktyviai pažymėto preparato tūrį. Išstirkite švirkštą (-us) dozės kalibratoriumi. Švirkšto etiketėje užrašykite radioaktyvumo lygį, analizės datą ir laiką, tūrį ir tinkamumo laiką (jis negali būti ilgesnis kaip 6 valandos nuo paruošimo laiko).
- Laikykite radioaktyviai pažymėtą preparatą apsauginėje talpyklėje. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Paruoštą preparatą reikia suvartoti iki etiketėje nurodyto tinkamumo termino.

#### Radioaktyviai pažymėto Lymphoseek radiocheminio grynumo nustatymas

Nustatykite radioaktyviai pažymėto Lymphoseek radiocheminį grynumą greitaigės plonasluoksnės chromatografijos būdu (angl. *Instant Thin Layer Chromatography*, ITLC), naudodami 1 klasės Whatman, 3 MM, 31ET Chr arba „Biodex 150-001“ raudonąsias juosteles (celiuliozinį chromatografinį popierių) pagal šį metodą:

- Chromatografinio popieriaus juostelėje pieštuku pažymėkite pradžios tašką, vidurio liniją ir tirpiklio frontą, kaip nurodyta toliau:



1 klasės Whatman 3MM,  
31ET chromatografinė juostelė

Biodex 150-001 raudonosios  
juostelės

- Užlašinkite nedidelį radioaktyviai pažymėto preparato lašelį (3–10 mikrolitru) chromatografinės juostelės viduryje ties pradžios tašku.
- Įdėkite juostelę į chromatografinę kamerą su 1 ml acetono, kuris naudojamas kaip judančiosios fazės tirpiklis. Leiskite tirpikliui pasiekti tirpiklio frontą (5 cm nuo Whatman juostelių apačios ir 3,5 cm nuo Biodex juostelės apačios). Ištraukite juostelę iš kameros, palikite ją išdžiūti ir perkirpkite pusiau.

Suskaičiuokite radioaktyvumą kiekvienoje juostelės pusėje atitinkamu radioaktyvumo matuokliu (dozės kalibratoriumi arba daugiakanaliu analizės prietaisu).

d. Apskaičiuokite radiocheminį grynumą procentais (% RCG) pagal šią formulę:

$$\% \text{ RCG} = \frac{\text{Radioaktyvumas (angl. counts) (aktyvumas) apatinėje pusėje}}{\text{Radioaktyvumas (aktyvumas) apatinėje pusėje + radioaktyvumas (aktyvumas) viršutinėje pusėje}} \times 100$$

e. Nenaudokite radioaktyviai pažymėto Lymphoseek, jeigu radiocheminis grynumas mažesnis nei 90 %.

#### Vizualizavimas ir sarginių limfmazgių lokalizacijos nustatymas

Tiriant krūties vėžiu, melanoma ir burnos ertmės plokščialąsteline karcinoma sergančius suaugusiuosius:

- Atliekant klinikinius tyrimus, pacientams Lymphoseek suleistas likus ne daugiau kaip 30 val. iki operacijos. Operacijos metu buvo naudojamas rankinis gama spindulių matuoklis (panašus į bet kurį rankinį gama spinduliuotės detektorių), kad būtų galima nustatyti sarginius limfmazgius lokalizuojant technecij Tc 99m. Atliekant klinikinius tyrimus su Lymphoseek, tyrėjai taikė slenksčio taisyklę teigiamai technecio Tc 99m lokalizacijai nustatyti; ji buvo apskaičiuota naudojant bazinius (angl. *background*) radioaktyvumo ir tris standartinius nuokrypius nuo bazinių radioaktyvumo vidurkio (t. y. taikant „trijų sigma“ taisyklę, o tai reiškia >99,7 % galimą skirtumą nuo bazinio dydžio) [žr. 4 lentelę]. Baziniai dalelių skaičiai dažniausiai buvo nustatomi iš audinio, mažiausiai 20 cm nutolusio nuo injekcijos vietos.

**4 lentelė. „Trijų sigma“ taisyklės slenksčio pavyzdys**

| Bazinis dalelių skaičius <sup>a</sup> | Trijų sigma slenkstinė vertė |
|---------------------------------------|------------------------------|
| 5                                     | 11,71                        |
| 10                                    | 19,49                        |
| 15                                    | 26,62                        |
| 20                                    | 33,42                        |
| 25                                    | 40,00                        |

<sup>a</sup> Trijų 2 sekundžių skaičiavimų vidurkis arba vienas 10 sekundžių skaičiavimas

- Visos limfmazgių lokalizacijai naudojamos medžiagos pasiskirsto per tam tikrus limfinės sistemos elementus. Sarginių limfmazgių vizualizavimas ir detekcija naudojant Lymphoseek susiję su specifiniu jo molekulių nukreipimu ir jungimusi prie limfmazgiuose esančių retikuloendotelinių ląstelių. Dėl anksčiau atliktos didelės operacijos, taikytos spindulinės terapijos ar ligos metastazavimo suirus pagrindinei limfinės sistemos struktūrai ir sutrikus jos veiklai, pastangos lokalizuoti limfmazgius naudojant Lymphoseek gali būti ne tokios sėkmingos. Remiantis klinikiniais tyrimais, lokalizacijos koeficientas (visų pacientų, kuriems nustatytas bent vienas „karštas“ limfmazgis, procentinė dalis) ir lokalizacijos laipsnis (vidutinis pacientui nustatytų „karštųjų“ limfmazgių skaičius) naudojant Lymphoseek nepriklauso nuo radiofarmacinio preparato suleidimo metodo. Su Lymphoseek atliekama diagnostika skirta papildyti palpaciją, apžiūrą ir kitas procedūras, kurios yra svarbios lokalizuojant limfmazgius. Intraoperacinį limfmazgių lokalizacijos nustatymą gama spinduliuotės detekcijos būdu galima pradėti praėjus 15 min. po Lymphoseek injekcijos, bet ne vėliau, kaip po 30 valandų (kai operacija atliekama kitą dieną).
- Suleidus Lymphoseek, galima atlikti gama spinduliuotės detekcija grindžiamą išorinę vizualizaciją. Rekomenduojamas prieš operaciją atliekamo vizualizacinio tyrimo laikas – 15 minučių po injekcijos, tačiau jį galima pradėti ir po 10 minučių. Plokštuminė scintigrafija naudojant gama kamerą, SPECT ir SPECT/CT yra veiksmingos prieš operaciją atliekamos vizualizavimo procedūros. Nors jos papildoma intraoperacinio gama spinduliuotės tyrimo metodus, tokių gautų vaizdų nereikėtų laikyti profesionalaus ir išsamaus intraoperacinio tyrimo rankiniu gama spinduliuotės detektoriumi pakaitalu.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.





## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TEIKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) ir tolesnėse jo versijose, kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Kartoninė dėžutė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lymphoseek 50 mikrogramų rinkinys radiofarmaciniam preparatui  
tilmanoceptas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 50 mikrogramų tilmanocepto.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos:

Trehalozė dihidratas

Glicinas (E640)

Natrio askorbatas (E301)

Alavo chloridas dihidratas

Natrio hidroksidas (E524);

Praskiesta vandenilio chlorido rūgštis (E507)

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Rinkinys radiofarmaciniam preparatui  
5 flakonai

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Preparato ruošimo ir radioaktyvaus žymėjimo instrukciją rasite šioje pakuotėje.

Skirtas injekcijai, radioaktyviai pažymėjus preparatą.

Leisti į odą, po oda, vartoti į naviką arba aplink naviką, radioaktyviai pažymėjus natrio pertechnetatu (<sup>99m</sup>Tc).

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

Radioaktyviai pažymėtą tirpalą galima vartoti 6 val. laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti kartoninėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/955/001      5 flakonai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**Flakono etiketė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Lymphoseek 50 mikrogramų rinkinys radiofarmaciniam preparatui  
tilmanoceptas

**2. VARTOJIMO METODAS**

Vartoti injekcijai radioaktyviai pažymėjus natrio pertechnetatu ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

Preparato kiekis yra didesnis, nei nurodyta.

Navidea

## MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Apsauginės talpyklės etiketė, užklijuojama radioaktyviai pažymėjus preparatą.

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Lymphoseek 50 mikrogramų injekcinis tirpalas  
technecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) tilmanoceptas

Leisti į odą, po oda, vartoti į naviką arba aplink naviką.

### 2. VARTOJIMO METODAS

Injekcijai.

### 3. TINKAMUMO LAIKAS

Radioaktyviai pažymėjus, suvartoti per 6 val.

Tinka iki: \_\_\_\_\_ laikas/data

### 4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

### 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Bendras aktyvumas: \_\_\_\_\_ MBq

Bendras tūris: \_\_\_\_\_ ml

Kalibravimo laikas: \_\_\_\_\_ laikas/data

### 6. KITA

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Preparato kiekis yra didesnis, nei nurodyta.





## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Lymphoseek 50 mikrogramų rinkinys radiofarmaciniam preparatui tilmanoceptas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją, kuris prižiūrės šią procedūrą.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lymphoseek ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lymphoseek
3. Kaip vartoti Lymphoseek
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lymphoseek
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Lymphoseek ir kam jis vartojamas

Šis vaistas skirtas tik diagnostikai suaugusiesiems. Tai reiškia, kad jis naudojamas sergant krūties vėžiu, melanoma arba burnos ertmės vėžiu, siekiant iširti Jūsų ligą. Tai nėra vaistas Jūsų ligai gydyti.

Prieš vartojant, flakone esantys milteliai, kurių sudėtyje yra tilmanocepto, sumaišomi su radioaktyviu vaistu, vadinamu natrio pertechnetatu (kuriame yra  $^{99m}\text{Tc}$ ); taip paruošiama medžiaga, vadinama techneciu ( $^{99m}\text{Tc}$ ) žymėtu tilmanoceptu.

Techneciu ( $^{99m}\text{Tc}$ ) žymėto tilmanocepto sudėtyje yra nedidelis radioaktyviųjų dalelių kiekis, todėl dėl šio preparato poveikio gydytojai, atlikdami tyrimus, kurie padeda nustatyti, ar vėžys neišplito į kitas kūno dalis, t. y. šalia navikų esančius limfmazgius, gali pamatyti tam tikrų kūno sričių dalis. Arčiausiai naviko esantys limfmazgiai vadinami „sarginiais“ limfmazgiais. Šie limfmazgiai yra tos sritys, kuriose didžiausia tikimybė aptikti išplitusias vėžines ląsteles. Kai naudojant Lymphoseek surandamas sarginis limfmazgis, jį galima pašalinti ir iširti, ar jame nėra vėžinių ląstelių. Lymphoseek „suranda“ limfmazgius, o Lymphoseek galima aptikti specialiu aparatu arba detektoriumi.

Vartojant Lymphoseek, į organizmą patenka nedidelis spinduliuotės kiekis. Jūsų gydytojas ir branduolinės medicinos gydytojas nusprendė, kad klinikinė procedūra su šiuo radiofarmaciniu preparatu nauda Jums yra didesnė už spinduliuotės keliamą pavojų.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Lymphoseek

##### Lymphoseek vartoti negalima

Jeigu yra alergija tilmanoceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) arba bent vienai radioaktyviai pažymėto vaistinio preparato sudedamajai daliai.

##### Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš suleidžiant Lymphoseek, pasitarkite su branduolinės medicinos gydytoju:

- jeigu anksčiau suleidus Lymphoseek pasireiškė alerginių reakcijų požymių (išvardytų 4 skyriuje);
- jeigu Jums yra inkstų ar kepenų sutrikimų (sergate inkstų arba kepenų liga).

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima naudoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes tyrimų su šios amžiaus grupės pacientais neatlikta.

### **Kiti vaistai ir Lymphoseek**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite branduolinės medicinos gydytojui. Tai taikytina ir be recepto įsigytiems bei augaliniams vaistams.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš suleidžiant šį vaistą, pasitarkite su branduolinės medicinos gydytoju.

Jei yra galimybė, kad Jūs esate nėščia, jeigu Jums vėluoja menstruacijos arba Jūs žindote, prieš suleidžiant Lymphoseek, Jūs privalote apie tai informuoti branduolinės medicinos gydytoją.

Esant abejonų, svarbu pasitarti su branduolinės medicinos gydytoju, kuris prižiūrės procedūrą.

Jeigu Jūs esate nėščia, nėštumo laikotarpiu branduolinės medicinos gydytojas šį preparatą naudos tik jeigu manys, kad šios procedūros nauda bus didesnė už keliamą riziką.

Jeigu Jūs žindote, 24 val. po Lymphoseek injekcijos nutrauktą pieną reikia išpilti.

Pasiteiraukite savo branduolinės medicinos gydytojo, kada Jums vėl bus galima pradėti žindyti.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Manoma, jog tikimybė, kad Lymphoseek paveiks Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, yra labai nedidelė. Jūsų gydytojas ir branduolinės medicinos gydytojas pasakys Jums, kada po operacijos Jums jau bus saugu vairuoti.

### **Lymphoseek sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Lymphoseek**

Šis vaistas skirtas vartoti tik ligoninėse.

Radiofarmacinių preparatų naudojimas, ruošimas ir šalinimas reglamentuotas griežtais įstatymais.

Lymphoseek bus naudojamas tik specialiose kontroliuojamose zonose. Paruošti ir suleisti šį preparatą galės tik saugiai naudoti jį išmokyti žmonės. Šie žmonės atidžiai pasirūpins, kad šis preparatas būtų naudojamas saugiai, ir nuolat informuos Jus apie savo veiksmus.

Procedūrą prižiūrintis branduolinės medicinos gydytojas nuspręs, kokį Lymphoseek kiekį Jums suleisti. Tai bus mažiausias kiekis, kuris būtinas pageidaujamai informacijai surinkti.

Paprastai suaugusiajam rekomenduojama suleisti nuo 18,5 MBq iki 74 MBq (megabekerelis, radioaktyvumo matavimo vienetas).

Dozė gali būti padalijama į mažesnius kiekius. Tai reiškia, kad gydytojas gali atlikti daugiau kaip vieną injekciją apie naviką.

### **Prieš vartodami Lymphoseek**

Laikykitės savo gydytojo ar branduolinės medicinos gydytojo nurodymų.

### **Lymphoseek suleidimas ir procedūros eiga**

Lymphoseek leidžiamas po oda, po speneliu, į naviką arba į sritį apie naviką. Injekcijos vieta priklauso nuo to, koks tai navikas.

Lymphoseek suleidžiamas dieną prieš procedūrą arba procedūros dieną.

### **Procedūros trukmė**

Jūsų branduolinės medicinos gydytojas informuos Jus apie įprastą procedūros trukmę.

Siekdamas surasti Lymphoseek, branduolinės medicinos gydytojas naudoja specialų aparatą. Chirurgas naudoja padarytas nuotraukas tam, kad nustatytų, kur yra sarginiai limfmazgiai. Taip pat chirurgas naudos aparatą, kuris suranda vaisto sudėtyje esantį  $^{99m}\text{Tc}$ . Pagal  $^{99m}\text{Tc}$  chirurgas mato, kurioje vietoje yra sarginiai limfmazgiai.

Suradęs sarginį limfmazgį, chirurgas jį pašalina. Jeigu yra daugiau kaip vienas sarginių limfmazgių, chirurgas juos taip pat pašalina. Vėliau sarginiai limfmazgiai patikrinami, siekiant nustatyti, ar į juos neišplito vėžinės ląstelės.

### **Ką daryti suleidus Lymphoseek?**

Branduolinės medicinos gydytojas informuos Jus, jeigu suleidus vaisto Jums reikės imtis kokių nors specialių atsargumo priemonių. Iškilus klausimams, kreipkitės į savo gydytoją.

### **Ką daryti, jeigu Jums suleista per didelė Lymphoseek dozė?**

Perdozavimas mažai tikėtinas, nes Jums bus suleistas specialiai atmatuotas Lymphoseek kiekis, kurį griežtai kontroliuoja procedūrą prižiūrintis gydytojas. Vis dėlto, perdozavus vaisto, Jums bus paskirtas atitinkamas gydymas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją, kuris prižiūri šią procedūrą.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti šie šalutiniai reiškiniai:

**Nedažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- sudirginimas arba skausmas injekcijos vietoje (įskaitant krūtį ir odą);
- skausminga žaizda, atsivėrusi žaizda arba skysčio kaupimasis operuojamoje vietoje;
- šleikštulys (pykinimas) arba galvos svaigimas;
- neryškus matymas;
- nerišli kalba;
- galvos skausmas;
- padažnėjęs širdies plakimas;
- dažnas arba staigus poreikis šlapintis;
- šilumos pojūtis, dilgsėjimas arba dilgčiojimo pojūtis, galūnių, peties, kaklo arba žandikaulio skausmas;
- veido raudonis;
- padidėjęs kalcio kiekis kraujyje.

Šis radiofarmacinis preparatas skleis nedidelę jonizuojančią spinduliuotę, kuri kelia mažiausią vėžio ir paveldimų patologijų riziką.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Lymphoseek

Jums nereikės laikyti šio vaisto. Už šio vaisto laikymą atsakingas specialistas; vaistas laikomas reikalavimus atitinkančiose patalpose. Radiofarmaciniai preparatai bus laikomi vadovaujantis nacionaliniais teisės aktais dėl radioaktyviųjų medžiagų.

Toliau pateikta informacija skirta tik specialistams.

Ant dėžutės ir etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Flakoną laikyti kartoninėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Radioaktyviai pažymėtas tirpalas išlieka stabilus 6 valandas laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Radioaktyviai pažymėtas preparatas yra skaidrus, bespalvis, ir jame nesimato kietųjų dalelių. Pastebėjus kietųjų dalelių ir (arba) pakitus spalvai, preparato vartoti negalima.

Radiofarmacinius preparatus reikia šalinti laikantis radioaktyviųjų medžiagų tvarkymą reglamentuojančių šalies įstatymų. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Lymphoseek sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tilmanoceptas. Kiekviename flakone yra 50 mikrogramų tilmanocepto.
- Pagalbinės medžiagos yra trehalozė dihidratas, glicinas (E640), natrio askorbatas (E301), alavo chloridas dihidratas (E5212), natrio hidroksidas (E524) ir praskiesta vandenilio chlorido rūgštis (E507).

### Lymphoseek išvaizda ir kiekis pakuotėje

Prieš vartojant, flakone esantys milteliai sumaišomi su kitu vaistu, vadinamu natrio pertechnetatu; taip paruošiama medžiaga, vadinama techneciu (<sup>99m</sup>Tc) žymėtu tilmanoceptu.

### Pakuotės dydis

Stiklo flakonai supakuoti dėžutėje po 5 flakonus.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

## **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Išsami Lymphoseek preparato charakteristikų santrauka pateikiama nuplėšiamojoje dalyje, spausdintinio pakuotės lapelio pabaigoje; joje sveikatos priežiūros specialistams pateikiama kita papildoma mokslinė ir praktinė informacija apie šio radiofarmacinio preparato naudojimą ir vartojimą.

Skaitykite preparato charakteristikų santraukoje [preparato charakteristikų santrauka turėtų būti dėžutėje].