

BILAG I
PRODUKTRÆSUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LeukoScan 0,31 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Præparationssæt til fremstilling af ^{99m}Tc -mærket LeukoScan.

Hvert 3 ml hætteglas indeholder 0,31 mg sulesomab (IMMU-MN3-murinus Fab' SH antigranulocyt monoklonalt antistof fragmenter) til fremstilling af ^{99m}Tc -markeret LeukoScan. Radioisotopen er ikke inkluderet i dette kit.

Hjælpestoffer:
Sakkarose (37,8 mg)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

LeukoScan er indiceret til billeddiagnostisk fremstilling med henblik på at lokalisere og bedømme omfanget af infektion/inflammation i knogler hos patienter med mulig osteomyelitis inklusive patienter med diabetisk fodsår.

LeukoScan er ikke blevet brugt til diagnosticering af osteomyelitis hos patienter med seglcelleanæmi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den radioaktivt mærkede opløsning skal gives som en intravenøs indsprøjtning. Hvis der er noget tilbage af opløsningen efter indsprøjtning skal den kasseres.

LeukoScan bør ikke anvendes til børn.

Der er ikke udført formelle undersøgelser med patienter med nyre- eller leversvækkelse. Som følge af den lille dosis af indgivet protein og den korte halveringstid for ^{99m}Tc -dosis, er justering sandsynligvis ikke nødvendig hos sådanne patienter.

Radioaktive lægemidler må kun bruges af kvalificeret personale med behørig offentlig tilladelse til brug og håndtering af radionukleider.

Dette radioaktive lægemiddel må kun modtages, anvendes og administreres af autoriseret personale i specielt indrettede kliniske områder. Dets modtagelse, lagerhold, brug, transport og bortskaffelse er underkastet lovgivning og/eller relevante godkendelser fra kompetente lokale statslige organisationer.

Umiddelbart før brug bliver indeholdet af hætteglasset rekonstitueret i den umærkede form med henblik på at fremstille LeukoScan [^{99m}Tc]. Hætteglassets urekonstituerede indhold før mærkning med ^{99m}Tc må ikke gives direkte til patienterne.

For instruktion vedrørende anvendelsen se afsnit 6.6.

For gentagen indgivelse se afsnit 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Patienter med kendte allergier eller overfølsomhed overfor museproteiner.

Graviditet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sikkerheden og den diagnostisk nøjagtighed hos personer under 21 år, er ikke blevet fastslået. Indgivelse af LeukoScan til unge personer bør kun foretages, efter de mulige risici og fordele er blevet overvejet.

Anbefalet undersøgelsesprotokol

Immunoscintigrafi bør foretages en til otte timer efter indgivelse.

Der var ingen væsentlig forskel i detektion af tilstedeværelse eller fravær af osteomyelitis 1-2 timer eller 5-8 timer efter indsprøjtning. Dette viser at billedoptagelse kan foretages på et hvilket som helst tidspunkt mellem 1 og 8 timer efter indsprøjtning (til fordel både for den nuklearmedicinske afdeling og patienten).

Der bør 1-8 timer efter injektion tages billeder med mindst 500 k counts eller 10 minutter pr. optagelse i alle planer, der er nødvendige for tilstrækkelig visualisering af det angrebne område. Billedoptagelse i analog og/eller digital mode og med en matrix på mindst 128 x 128 anbefales.

Enkelt photon emissions computeriseret tomografi (SPECT) kan også udføres og kan hjælpe med at differentiere mellem osteomyelitis og infektioner i bløddele. Anbefalede SPECT optagelsesparametre er: 60 projektioner i 360° step- og fotografertechnik, 30 sekunder per optagelse i en matrix på mindst 64 x 64. Databehandling med filtrering, tilbageprojektion og rekonstruktion i tre planer (transaksial, koronal og sagittal) anbefales.

Fortolkning af billederne

Når en knoglescanning er positiv, og undersøgelsen med LeukoScan er negativ, er infektion usandsynlig. Når en knoglescanning er negativ, kan undersøgelsen med LeukoScan i sjældne tilfælde give et positivt svar, og dette kan indikere osteomyelitis.

Hypersensitivitet

Anafylaktiske og andre overfølsomhedsreaktioner er mulige, når stoffer udviklet af museprotein gives til patienter. Passende genoplivningsudstyr og trænet personale bør være til stede til øjeblikkelig indgriben, hvis der skulle forekomme en anafylaktisk reaktion.

Human antimus antistof (HAMA)

I kliniske afprøvninger der involverede over 350 patienter er der ikke observeret induktion af human antimus antistof (HAMA) overfor antistof fragmenter, ej heller har der været nogen øgning af HAMA niveauet hos patienter med eksisterende HAMA.

Patienter der tidligere har modtaget murine monoklonale antistoffer har øget sandsynlighed for HAMA. For patienter med HAMA kan der være en større risiko for hypersensitivitetsreaktioner og formindsket effektivitet af undersøgelsen.

Gentagen administration

Der er endnu kun begrænsede data om sikkerhed i forbindelse med gentagen administration. Gentagen administration skal kun overvejes for patienter hvis sera ikke viser en stigning i human antimus antistof (HAMA) i fragmenttesten. Den totale stråledosis til patienten over tid skal også medtages i overvejelserne.

HAMA titeren skal bestemmes før gentagen administration af LeukoScan.

Paroxysmal natlig hæmoglobinuri

LeukoScan forventes ikke at binde til leukocytter i patienter med paroxysmal natlig hæmoglobinuri.

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

Formelle lægemiddelinteraktionsstudier er ikke blevet udført, men ingen lægemiddelinteraktion er blevet beskrevet til dato, inklusiv patienter, der modtager antibiotika.

4.6 Graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder

Når det er nødvendigt at anvende radioaktive lægemidler til kvinder i den fødedygtige alder skal man altid indhente oplysninger om eventuel graviditet. Enhver kvinde med udeblevet menstruation skal antages at være gravid indtil man har bevist det modsatte.

Hvor usikkerhed eksisterer er det vigtigt at udsættelsen for radioaktiv stråling reduceres til det minimum, der samtidig gør det muligt at opnå de ønskede kliniske oplysninger. Alternative teknikker som ikke involverer ioniserende stråling bør overvejes.

Graviditet

LeukoScan er kontraindiceret under graviditet.

Isotopundersøgelser, der foretages på gravide kvinder, involverer også en strålingsdosis til fosteret. LeukoScan er kontraindiceret under graviditet. Indgivelse af 750 MBq LeukoScan vil give en estimeret absorberet dosis på 4.1 mGy til et embryo eller fetus på et tidligt stadie.

Amning

Før administration af et radioaktivt lægemiddel til en mor der ammer bør man overveje om undersøgelsen med rimelighed kunne udsættes til moderen er ophørt med amning, og om det mest hensigtsmæssige radioaktive lægemiddel er blevet valgt under hensyntagen til udskillelse af radioaktivitet i modermælk. Hvis anvendelsen anses for nødvendig skal amningen afbrydes og evt. udpumpet brystmælk skal kasseres. Normalt anbefales det, at amningen genoptages når aktiviteten i mælken ikke medfører en strålingsdosis til barnet større end 1mSv. På grund af den korte 6 timers halveringstid for ^{99m}Tc kan en dosis på mindre end 1 mSv i modermælken forventes 24 timer efter administration af LeukoScan [^{99m}Tc].

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke blevet foretaget undersøgelser om indvirkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De følgende mindre, selvbegrænsende, sjældne bivirkninger er blevet rapporteret: eosinofili (3) udslæt i ansigtet (1).

Ingen af disse blev anset for at være alvorlige, og alle blev løst uden følger.

Postmarketeringerfaringerne udgør i dag mere end 70.000 solgte hætteglas med 2 rapporter om selvbegrænsende allergiske reaktioner.

1. Der konstateredes en statistisk signifikant reduktion af antallet af hvide blodlegemer (WBC) ved den kontrollerede undersøgelse 24 timer efter injektion, fra en middelværdi på 8.9 til en middelværdi på 8.0 ($\times 10^3/\text{mm}^3$), men antallet holdt sig inden for det normale område og vendte tilbage til førinjektionsværdien ved næste måling efter 10 dage. Dermed blev der i ikke inficerede patienter observeret forbigående stigning i antallet af leukocytter 24 timer efter administration af LeukoScan. Antallet af eosinofile celler steg fra 2.7% før injektion til 2.9% 24 timer efter indsprøjtning og til 3.9% 10 dage efter, størrelsesordenen af begge stigninger var statistisk signifikant. Størrelsen af disse stigninger blev af forskerne vurderet som værende uden klinisk konsekvens for den individuelle patient.

Det vides ikke om de observerede forskelle i leukocytantal eller eosinofiltal, skønt uden klinisk betydning, skyldes en forbigående virkning på leukocytfunktionen. Hvis dette er tilfældet kan man ikke på basis af de kliniske laboratorie resultater drage nogen konklusioner angående den til grund liggende mekanisme(r). *In vitro* granulocyt-funktionstest viste imidlertid ingen signifikant forskel når IMMUN-MN3-Fab'-SH blev tilsat.

In vitro er en positiv binding til lymfocytter på op til 2-6% blevet påvist. Virkningen på lymfocytfunktionen er ikke blevet bestemt.

2. HAMA:
Der er ikke observeret induktion af human antimus antistof (HAMA) overfor fragmenter i nogen patienter der har fået LeukoScan.
3. For hver patient må udsættelse for ioniserende stråling retfærdiggøres på baggrund af forventet fordel. Den givne aktivitetsmængde må være således at den resulterende stråledosis er så lav som mulig under hensyntagen til opnåelse af det ønskede diagnostiske resultat. Udsættelse for ioniserende stråling er forbundet med kræftfremkaldelse og en mulighed for udvikling af arvelige defekter. For diagnostiske nuklearmedicinske undersøgelser antyder den nuværende dokumentation, at de utilsigtede virkninger optræder med lav frekvens som følge af de lave strålingsdoser, der gives.
4. For de fleste diagnostiske undersøgelser der anvender en nuklearmedicinsk procedure er den radioaktive dosis der gives (effektiv dosis/ EDE) mindre end 20 mSv. Højere doser kan være nødvendige i visse kliniske tilfælde.

4.9. Overdosering

Den maksimale sikre mængde af LeukoScan [^{99m}Tc], er ikke blevet fastsat. I kliniske afprøvninger er enkelt-doser på 1.0 mg af LeukoScan mærket med $900 \pm 200 \text{ MBq } ^{99m}\text{Tc}$ blevet givet til 11 patienter med forskellige typer infektion og der var ingen bivirkninger ved denne dosis.

Skulle der mod forventning blive givet en overdosis af radioaktivitet i forbindelse med LeukoScan [^{99m}Tc], kan den absorberede dosis til patienten reduceres ved forøget oral eller intravenøs indtagelse af væske for at fremme udskillelse af det radioaktive stof.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Diagnostisk radioaktivt lægemiddel. ATC kode: V04D.

I de koncentrationer og aktivitetsmængder der bruges til diagnostiske procedurer ser det ikke ud til at LeukoScan har nogen farmakodynamisk effekt.

Antistoffet (IMMU-MN 3) genkender en antigen struktur, der er fælles for et overfladeglycoprotein (NCA-90) på granulocytter og tumor markøren carcino embryonalt antigen (CEA).

I et enkeltgruppe, ublindt, ukontrolleret studie af 53 patienter med akutte eller kroniske infektioner af ukendt oprindelse og omfang blev doser af LeukoScan fra 0.1 mg til 1.0 mg afprøvet. Der var ingen dosisrespons indflydelse på undersøgelsens effektivitet (sensitivitet eller specificitet) for antistofdoser mellem 0.1 og 1.0 mg.

In vitro undersøgelser har vist at LeukoScan ikke har nogen virkning på hverken op- eller nedregulering af granulocytter, men LeukoScan ser ud til at binde stærkere til aktiverede end til hvilende granulocytter.

På grundlag af to kontrollerede kliniske afprøvninger med LeukoScan, der blev udført for at demonstrere sikkerhed og effektivitet af dette produkt til definering af tilstedeværelse og lokalisering af osteomyelitis i et samlet antal på 175 evaluerbare patienter, havde LeukoScan en sensitivitet på 882%, en specificitet på 65,6%, en præcision på 76,6%, en positiv prædikativ værdi på 70,8% og en negativ prædikativ værdi på 85,5%.

I en gruppe af patienter, i hvilken LeukoScan blev sammenlignet direkte med den for tiden anvendte ^{111}In -mærkede (lejlighedsvis ^{99m}Tc -mærket) autologe leukocyttest (hvide blodlegemer), viste LeukoScan en statistisk signifikant forbedring i sensitivitet i forhold til den, der blev opnået med leukocytscanning (87,7 % mod 72,6%, $p = 0.003$ med McNemar's test) med intet tydeligt fald i specificitet i sammenligning med leukocytter (61,1% mod 69,4%).

De kliniske resultater viser, at Leucoscan kan give forskellige resultater blandt forskellige former for osteomyelitis. Produktet er mere sensitivt (93,9% mod 80,6%), men mindre specifikt (51,6% mod 72,9%) til diagnose af osteomyelitis hos patienter med diabetisk fodsår end hos patienter med osteomyelitis i røknogler. Der er imidlertid en ækvivalent diagnostisk præcision for disse to former (77,5% mod 75,8% henholdsvis). Denne forskel kan måske forklares ved den anatomiske og patofysiologisk mere komplicerede kliniske situation ved osteomyelitis i den diabetiske fod, der gør differentiering mellem infektion i bløddelsvæv og knogler mere vanskelig end ved andre former for osteomyelitis i røknogler.

En vurdering af LeukoScans potentielle kliniske betydning viste, at LeukoScan kunne ændre den kliniske behandling i 50,2% eller forbedre det kliniske resultat i 43,4% af de 175 evaluerbare patienter med mulig osteomyelitis. Hos 49,7% af disse patienter formodedes LeukoScan at give kliniske fordele, der ikke kunne opnås med andre tilgængelige diagnostiske undersøgelsesmetoder med det potentiale, at diagnosen

kunne være opnået med LeukoScan alene hos 70,3% af patienterne. Disse fordele var også ledsaget af en væsentlig reduktion (85,4%) i antallet af patienter, som ville have behov for andre diagnostiske undersøgelser.

Eftersom LeukoScan krydsreagerer med CEA, skal der gøres opmærksom på, at det kan reagere med CEA-producerende tumorer.

5.2 Farmokokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske studier blev udført efter intravenøs administration af produktet. En time efter infusion var blod niveauet 34% af startniveauet, 17 % ved fire timer og 7% ved 24 timer. Fordelingshalveringstiden var ca. 1,5 timer, udskillelse sker hovedsageligt gennem nyrerne med 41% af radioaktiviteten udskilt i urin indenfor de første 24 timer efter administration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er kun udført meget begrænsede prækliniske studier med enten mærket eller umærket stof. Disse afslørede ingen bemærkelsesværdige resultater. Der skal dog gøres opmærksom på at disse studier ikke belyste spørgsmål om genotoksicitet, karcinogent potentiale eller eventuel reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Stannoklorid, dihydrat	Natriumklorid
Iseddikesyre (spor)	Saltsyre (spor)
Natriumkaliumtartrat, tetrahydrat	Natriumacetat, trihydrat
Sakkarose	Nitrogen

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6 eller 12.

6.3 Opbevaringstid

Kit: 48 måneder.

Rekonstitueret og radiomarkeret materiale: 4 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Kit: Skal opbevares i køleskab (2-8°C). Må ikke nedfryses

Rekonstitueret og radiomarkeret materiale - skal opbevares ved temperaturer under 25°C. Må hverken opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Et hætteglas indeholdende 0,31 mg frysetørret LeukoScan monoklonalt antistoffragment.

Type I hætteglasset er lukket med en grå butylgummiprop med et grønt flip-off segl.

Pakningsstørrelse: Et hætteglas pr. karton.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Læs hele brugsanvisningen grundigt igennem, før præparationsproceduren påbegyndes.

LeukoScan er en steril, frysetørret formulering, som indeholder 0,31 mg sulesomab per hætteglas samt 0,22 mg stannoklorid, dihydrat, 3,2 mg natriumkaliumtartrat, tetrahydrat, 7,4 mg natriumacetat, trihydrat, 5,5 mg natriumklorid, iseddikesyre (Spor), saltsyre (Spor), 37,8 mg sakkarose, nitrogen (vacuum). Billedbehandlingskomponenten technetium-99m LeukoScan [technetium-99m sulesomab] fremstilles ved rekonstituering af indholdet i LeukoScan-hætteglasset med 0,5 ml natriumkloridinjektionsvæske efterfulgt af tilsætning af 1100 MBq natriumperteknetat [^{99m}Tc] i 1 ml natriumkloridinjektionsvæske. Den færdige opløsning har en pH på 4,5-5,5 og må kun bruges til intravenøs anvendelse.

Radioaktive lægemidler skal præpareres af brugeren på en måde, der både tilfredsstiller kravene til strålebeskyttelse og lægemiddelkvalitet. De nødvendige aseptiske forholdsregler skal overholdes således, at kravene i overensstemmelse med Good Manufacturing Practice (GMP) for lægemidler overholdes.

Rekonstituerede radiofarmaka skal håndteres med vandtætte handsker, passende strålingsbeskyttelse og ved hjælp af aseptisk metode. Efter rekonstitution skal ubrugte radiofarmaka og hætteglas behandles som radioaktivt affald og bortskaffes i henhold til lokale forordninger.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

Fremstillingsmetode

1. Tag 900 ± 200 MBq frisk elueret natriumperteknetat [^{99m}Tc] eluat fra en kommercielt tilgængelig generator, som er blevet elueret inden for de sidste 24 timer. Volumen af eluatet justeres til 1,0 ml med 0,9% natriumkloridopløsning.
2. Aftør gummiproppen på hvert hætteglas med en alkoholvædet klud. Opløs det frysetørrede pulver i 0,50 ml 0,9% natriumklorid injektionsvæske i det blybeskyttede LeukoScan 3-ml hætteglas.
3. Ryst hætteglassets indhold i 30 sekunder for at sikre fuldstændig opløsning. Radiomarkering skal udføres umiddelbart efter produktet er rekonstitueret.
4. Tilsæt det fremstillede eluat til det blybeskyttede hætteglas, ryst og lad mærkningsreaktionen forløbe i ti minutter. Det totale volumen i hætteglasset er 1,5 ml.
5. På baggrund af den i dosiskalibratoren målte aktivitet udtages en tilstrækkelig mængde til at give den ønskede aktivitet (750-1100MBq ^{99m}Tc , se afsnittet om Dosering og indgivelse). LeukoScan [^{99m}Tc] kan bruges efter ti minutter og skal anvendes indenfor fire timer efter præparering. LeukoScan [^{99m}Tc] kan opbevares ved stuetemperatur efter mærkning. Må ikke opbevares i køleskab efter formulering.
6. For indgivelse skal opløsningen inspiceres visuelt for partikler og misfarvning, og der skal udføres kvalitetskontrol (se afsnit 12). Hvis en af disse tilstande er tilstede skal produktet kasseres.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Straße 69
D-64293 Darmstadt

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/032/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. februar 1997

Dato for sidste fornyelse af tilladelsen: 20.05.2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Dato for godkendelse af sidste variation eller overførsel af markedsførings tilladelse:

11. DOSIMETRI

For dette lægemiddel er den effektive dosisækvivalent fra en administreret aktivitet på 750 MBq typisk 7,7 mSv for en person på 70 kg.

Technicium [^{99m}Tc] henfalder under udsendelse af gammastråling med en energi på 140 keV og en halveringstid på 6 timer til technicium [^{99}Tc], der kan betragtes som værende quasi-stabil.

Den estimerede absorberede stråledosis til en gennemsnitlig voksen patient (70 kg) fra en intravenøs indgivelse af LeukoScan, der er mærket med 750 MBq technicium-99 m er givet i Tabel 1. Dette dosisoverslag forudsætter blæretømming med et interval på to timer. Disse værdier er kalkuleret i overensstemmelse med Medical Internal Radiation Dosimetry.

Tabel 1.

Oversigt over normal organdosimetri for en gennemsnitlig voksen patient (70 kg) fra en intravenøs dosis af LeukoScan, der er mærket med 750 MBq technetium-99 m (Dosisoverslag fra 13 patienter, 26 indgivelser)	
LeukoScan [^{99m}Tc]	
Organ	Gennemsnitlig dosis mGy/MBq
Nyrer	44,9
Urinblærevæg	21,5
Milt	15,7
Hjertevæg	11,8
Lunger	10,0
Lever	9,0
Knogleoverflader	8,0
Binyrer	7,2
Rød knoglemarv	7,1
Bugspytkirtel	6,8
Skjoldbruskkirtel	6,7
Galdeblærevæg	6,2
Livmoder	5,9
Ovarier	4,9
Tyndtarm	4,8
Mave	4,8
Øvre tyktarmsvæg	4,7
Nedre tyktarmsvæg	4,7
Brissel	4,5
Total legemsmasse	4,2
Muskler	3,5
Testikler	3,0
Bryster	2,8
Hjerne	2,4
Hud	2,1
Effektiv dosisækvivalent*	10,3
Effektiv dosis*	8,0
* Effektiv dosisækvivalent og effektiv dosis er opgivet i enheden $\mu\text{Sv/MBq}$	

12. INSTRUKTIONER FOR FREMSTILLING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

Kvalitetskontrol

LeukoScan opløses i 0,5 ml isotonisk natriumchlorid injektionsvæske. Efter opløsning tilsættes yderligere 1 ml natriumperteknetat [^{99m}Tc].

Den anbefalede voksendosis er 0,25 mg af Fab' fragment, der er mærket med 900 ± 200 MBq af technetium ^{99m}Tc perteknetat (ca. 1,2 ml).

Efter mærkning af antistoffragmentet og fortynding af 10 μl prøven med 1,5 ml 0,9% natriumchloridopløsning, skal den radiokemiske renhed omgående bestemmes ved hjælp af hurtig tyndtlagskromatografi (Instant thin Layer Chromatography) på 1 x 9 cm glasfiberstrimler, der er

imprægneret med silica-gel, idet man bruger acetone som udviklingsvæske. Når væskefronten er 1 cm fra strimlens øverste kant, tages den op, skæres i to halvdele, og hver halvdel placeres i et separat glasrør. Tæl hvert rør i en gammascintillationstæller, dosiskalibrator eller radiokromatogramanalysator. Beregn procentindholdet af frit technicium på følgende måde:

$$\% \text{ frit technicium} = \frac{\text{Aktivitet i den øverste halvdel af strimlen} \times 100}{\text{Total aktivitet}}$$

Det radioaktivt mærkede produkt må ikke indeholde mere end 10% frit technicium.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG> FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- C. SÆRLIGE FORPLIGTELSE, SOM SKAL OPFYLDES AF INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN >**

A. FREMSTILLER/FREMSTILLERE AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Immunomedics, Inc.
300 American Road
Morris Plains, New Jersey 07950
USA

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Straße 69
D-64293 Darmstadt
Tyskland

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

- **ANDRE BETINGELSER**

Ikke relevant.

C. SÆRLIGE FORPLIGTELSE, SOM SKAL OPFYLDES AF INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ikke relevant.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDER PAKNINGS MÆRKESEDDEL

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LeukoScan 0,31 mg Pulver til injektionsvæske, opløsning
sulesomab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 0,31 mg sulesomab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hvert hætteglas indeholder stannoklorid, natriumklorid, natriumkaliumtartrat, natriumacetat, sakkarose, nitrogen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
0,31 mg sulesomab

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til diagnostisk anvendelse.

Destrueres som radioaktivt affald i overensstemmelse med lokal lovgivning.

8. UDLØBSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2-8 °C). Må ikke fryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Efter brug skal beholderen bortskaffes som radioaktivt affald.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Straße 69
D-64293 Darmstadt
Tyskland
Telephone: +49-6151- 66 715 66
Fax: +49-6151-66 715 77
e-mail: europe@immunomedics.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/032/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch #

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Medicinsk produkt underkastet lovgivning om receptpligtige midler.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MÆRKESEDDEL

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

LeukoScan 0,31 mg Pulver til injektionsvæske, opløsning
0,31 mg frysetørret stannoklorid og stabiliseringsmidler.
Til intravenøs brug

2. ANVENDELSESMÅDE

Til intravenøs anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

4. BATCHNUMMER

Batch #

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Indeholder 0,31 mg frysetørret stannoklorid og stabiliseringsmidler.

6. ANDET

Hydratiseres igen med sterilt ikke-pyrogent ^{99m}Tc natriumperteknetat.

B. INDLÆGSSEDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

LeukoScan (0,31 pulver til injektionsvæske, opløsning) (sulesomab)

Læs denne indlægsseddel grundigt inden Du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret LeukoScan til dig personligt. Lad derfor være med at give LeukoScan til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. LeukoScans virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du begynder brug af LeukoScan
3. Sådan skal du bruge LeukoScan
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du LeukoScan
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD LEUKOSCAN ER OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Et antistof er et naturligt stof, som produceres i din krop, og som binder sig til fremmede substanser, for at fjerne/nedbryde dem i kroppen. Du producerer mange forskellige antistoffer.

LeukoScan (sulesomab) er en speciel type antistof, som binder sig til overfladen af visse typer blodceller, der kaldes leukocytter. Det er produceret i mus og renfremstillet, så det kan anvendes til mennesker. Når det bindes til den radioaktive techniciumisotop og indsprøjtes, finder det en unormal ophobning af hvide blodlegemer og binder sig til dem. Dette hjælper din læge med at stille en diagnose og vurdere omfanget af din sygdom. Lægen anvender her til et specielt kamera, som afbilder områder med radioaktivitet.

LeukoScan bruges til at afgøre tilstedeværelsen af infektioner i lange rørknogler.

Kort efter tilsætningen af den radioaktive techniciumisotop til LeukoScan vil lægen indgive det i en af dine vener. En til otte timer senere vil du blive anbragt på et specielt lege og billeder vil blive taget med et standard gammakamera for at lokalisere infektionen.

LeukoScan er et antistoffragment, som er kædet sammen med et radioaktivt stof - technicium. LeukoScan anvendes til patienter med mulig betændelse i knoglen, kaldet osteomyelitis. Antistoffet er i stand til at binde sig til overfladen af visse hvide blodlegemer, som infiltrerer betændelsesstedet. Når det radioaktive antistof binder sig til de hvide blodlegemer, kan din læge afgøre, hvor der er betændelse ved at bruge et specielt gammakamera, der afbilder områder med radioaktivitet. Lægen kan også afgøre, hvor udbredt sygdommen er. Dette vil hjælpe din læge til at afgøre, om der er infektion i knoglen og hvilken slags behandling, der skal bruges.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER BRUG AF LEUKOSCAN

Brug ikke LeukoScan 0,31 mg, pulver til injektionsvæske, opløsning,

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for proteiner, der stammer fra mus eller et af de øvrige indholdsstoffer. Du skal underrette din læge. Du bør da ikke få LeukoScan.

Vær ekstra forsigtig med at bruge LeukoScan

- Du kan muligvis få en alvorlig allergisk reaktion over for LeukoScan. Din læge bør derfor holde dig under observation i en kort periode, efter at du har fået denne medicin.
- Hvis du tidligere har modtaget LeukoScan eller et andet produkt, der er fremstillet af museantistof, skal din læge tage en blodprøve for at undersøge, om du har udviklet allergi over for det.
- Hvis den fremstillede opløsning af LeukoScan forekommer misfarvet eller indeholder partikler, må den ikke anvendes.

Brug af anden medicin

Ingen påvirkninger er beskrevet til dato.

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Brug af LeukoScan sammen med mad og drikke

Der er ikke udført studier vedrørende føde-og drikkevarers indflydelse på effekten.

Graviditet og amning

Graviditet

- Du må ikke få LeukoScan, hvis du er gravid.

Amning

- Hvis du ammer skal du ophøre med amning af dit barn i mindst 24 timer efter, at du har fået LeukoScan.

Anvendelse af radiofarmaka

- Radiofarmaka må kun anvendes af kvalificeret personale med behørig statsanerkendelse angående brug og behandling af radionukleider.
- Dette radiofarmakon må kun modtages, anvendes og administreres af autoriseret personale i specielt angivne kliniske områder. Dets modtagelse, opbevaring, anvendelse, flytning og fjernelse er underlagt regler og/eller respektive licenser fra statslige og lokale myndigheder.

Radiofarmaka skal præpareres af brugeren på en måde, således at kravene angående strålingssikkerhed og lægemidlets kvalitet overholdes. Iværksæt de nødvendige aseptiske forsigtighedsregler, idet man overholder kravene i *Good Manufacturing Practices (GMP)* for medicinalvarer.

- Efter brug skal beholderen bortskaffes som radioaktivt affald.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke udført studier vedrørende påvirkning ved brug af maskiner og af evnen til at køre bil.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i LeukoScan

Kontakt lægen, før De/du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem/dig, at De/du ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE LEUKOSCAN

Dosis

Du vil få en enkelt dosis på 0,25 mg af LeukoScan. Den vil indeholde den radioaktive techniciumisotop i en mængde på 740 - 1110 Mbq.

Indgivelsesmåde

Din læge vil fremstille LeukoScan og den radioaktive techniciumisotop i et volumen på 1,5 ml. 0,25 mg. LeukoScan vil blive mærket med 740-1110 MBq technicium. Dette stof vil herefter blive indsprøjtet i en af dine vener. Denne dosis af radioaktivitet er sikker og vil være borte fra din krop i løbet af ca. 24 timer.

Medicinfrekvens

LeukoScan fremstilles til en enkelt indsprøjtning. Hvis din læge beslutter, at give det til dig igen efter flere uger eller mange måneder, skal dit blod først testes for at se, om du har udviklet en allergi overfor LeukoScan.

Hvis du har brugt for meget LeukoScan

Den maksimale mængde af LeukoScan, som kan gives, er ikke blevet fastlagt. Patienter har fået fire gange den mængde, de vil blive udsat for uden bivirkninger.

Hvis det usandsynlige skulle hænde, at en radioaktiv overdosis af LeukoScan er givet, kan den absorberede patientdosis reduceres ved at øge den orale eller intravenøse væskeindtagelse for at fremme udskillelsen af det radioaktive stof.

Hvis du holder op med at bruge LeukoScan

LeukoScan er beregnet til en enkelt injektion.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

LeukoScan kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogen bivirkninger, som dog ikke er almindeligt forekommende, er blevet rapporteret. Disse inkluderer en lille stigning i antallet af visse hvide blodlegemer, der kaldes eosinofile celler (men uden nogen tydelige symptomer), og udslæt.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DU LEUKOSCAN

Opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevaringsperiode

Kit: 48 måneder. Skal opbevares i køleskab (2-8°C). Må ikke nedfryses.

Rekonstitueret og radiomærket materiale: 4 timer. Skal opbevares ved temperaturer under 25°C. Må hverken opbevares i køleskab eller nedfryses.

Efter brug skal beholderen bortskaffes som radioaktivt affald.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

LeukoScan indeholder:

Præparationssæt til fremstilling af ^{99m}Tc -mærket LeukoScan.

Radioisotopen er ikke inkluderet i dette kit.

Aktivt stof: sulesomab

Hvert 3 ml hætteglas indeholder 0,31 mg sulesomab (IMMUN3-murinus Fab' SH antigranulocyt monoklonale antistoffragmenter)

Øvrige indholdsstoffer:

Stannoklorid, dihydrat

Iseddikesyre (spor)

Natriumkaliumtartrat, tetrahydrat

Sakkarose

Natriumklorid

Saltsyre (spor)

Natriumacetat, trihydrat

Nitrogen

LeukoScan udseende og pakningstørrelse

Pulver til injektionsveske, opløsning.

Et hætteglas, der indeholder 0,31 mg frysetørret LeukoScan monoklonalt antistoffragment.

Type I hætteglasset er lukket med en grå butylgummiprop med et grønt flip-off segl.

Pakningstørrelse: Et hætteglas pr. karton.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Immunomedics GmbH

Otto-Rhöm-Straße 69

D-64293 Darmstadt

Tyskland