

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LeukoScan 0,31 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Markierungsbesteck zur Herstellung von ^{99m}Tc -markiertem LeukoScan.

Jedes 3-ml-Fläschchen enthält 0,31 mg Sulesomab (IMMU-MN3 Fab'-SH monoklonale Antikörperfragmente aus der Maus gerichtet gegen Granulozyten) zur Herstellung von ^{99m}Tc -markiertem LeukoScan. Das Kit enthält kein Radioisotop.

Sonstige Bestandteile:
Saccharose (37,8 mg)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur diagnostischen Anwendung.

LeukoScan ist zur szintigraphischen Verwendung bei Patienten mit Verdacht auf Osteomyelitis, einschließlich Patienten mit diabetischen Fußgeschwüren zur Darstellung des Orts und Ausmaßes von Infektionen/Entzündungen an den Knochen indiziert.

Sicherheit und diagnostische Genauigkeit bei Personen unter 21 Jahren wurden nicht geprüft. Eine Anwendung von LeukoScan bei jungen Patienten sollte nur nach Abwägung der möglichen Risiken und des Nutzens für den individuellen Patienten stattfinden.

LeukoScan wurde noch nicht zur Diagnose von Osteomyelitis bei Patienten mit Sichelzellenanämie verwendet.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die radioaktiv markierte Lösung muss durch intravenöse Injektion verabreicht werden. Nach der Injektion sollte der verbleibende Teil der rekonstituierten Lösung verworfen werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die Anwendung von LeukoScan bei Kindern wird nicht empfohlen.

Bei Patienten mit Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion wurden bisher keine formellen Studien durchgeführt. Aufgrund der geringen verabreichten Proteinmenge und der kurzen Halbwertszeit von ^{99m}Tc ist die Anpassung der Dosis bei solchen Patienten vermutlich nicht erforderlich.

Radiopharmazeutika dürfen nur von qualifiziertem Personal mit entsprechender behördlicher Genehmigung für den Umgang und die Verarbeitung von Radionukliden verwendet werden.

Dieses Radiopharmazeutikum darf nur durch autorisierte Personen in dafür vorgesehenen klinischen Abteilungen empfangen, angewendet und verabreicht werden. Eingang, Lagerung, Verwendung, Weiterleitung und Vernichtung unterliegen Regularien und/oder bedürfen entsprechender Genehmigungen durch die zuständigen Behörden.

Direkt vor Anwendung wird der Inhalt des Fläschchens in der nicht markierten Form rekonstituiert um das markierte LeukoScan[99mTc] herzustellen. Der nicht rekonstituierte Inhalt des Fläschchens vor der Radiomarkierung darf auf keinen Fall dem Patient verabreicht werden.

Anweisungen zur Herstellung siehe Abschnitt 6.6.

Zur wiederholten Verabreichung siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit bekannten Allergien oder Überempfindlichkeiten gegenüber Mausproteinen.

Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sicherheit und diagnostische Genauigkeit bei Personen unter 21 Jahren wurden nicht geprüft. Eine Anwendung von LeukoScan bei jungen Patienten sollte nur nach Abwägung der möglichen Risiken und des Nutzens für den individuellen Patienten stattfinden.

Empfohlenes Bildgebungsprotokoll

Immunszintigraphie sollte ein bis acht Stunden nach der Injektion durchgeführt werden.

Innerhalb von 1-2 Stunden und 5-8 Stunden nach der Injektion lagen im Wesentlichen keine Unterschiede bei der Feststellung einer bestehenden oder nicht bestehenden Osteomyelitis vor. Diese Tatsache legt nahe, dass die Bilderfassung zu jeder Zeit zwischen einer und acht Stunden nach der Injektion (je nach Entscheidung der Nuklearmedizinabteilung und des Patienten) vorgenommen werden kann.

Eine planare Szintigraphie in allen Ansichten, die für eine angemessene Visualisierung des betroffenen Bereichs erforderlich sind ist 1 - 8 Stunden nach der Injektion bei mindestens 500 k registrierten Ereignissen oder zehn Minuten pro Ansicht vorzunehmen. Zur Bilderfassung wird die Verwendung eines Analog- bzw. Digitalmodus und einer Matrix von mindestens 128 x 128 empfohlen.

Ebenfalls kann eine Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) vorgenommen werden, um eine Osteomyelitis und Infektionen des weichen Gewebes voneinander unterscheiden zu können. Empfohlene SPECT-Erfassungsparameter sind: 60 Projektionen um 360° im Schichtaufnahmeverfahren, 30 Sekunden pro Aufnahme in einer Matrix von mindestens 64 x 64. Datenverarbeitung anhand gefilterter Rückprojektion und Rekonstruktion in drei Ebenen (transaxial, koronal und sagittal) wird empfohlen.

Interpretation der Aufnahmen

Wenn die Knochenaufnahme positiv und LeukoScan negativ ist, ist eine Infektion unwahrscheinlich. Wenn die Knochenaufnahme negativ ist, kann LeukoScan selten eine positive Reaktion zeigen, dies kann auf eine frühe Osteomyelitis hinweisen.

Überempfindlichkeit

Anaphylaktische oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen können bei jeder Verabreichung von Mausproteinprodukten auftreten. Angemessene Einrichtungen zur kardiopulmonaren Wiederbelebung

und ausgebildetes Personal sollten zur unmittelbaren Verwendung für die Therapie einer Reaktion bereitstehen.

Human-Antimaus-Antikörper (HAMA)

Bei klinischen Versuchen mit über 350 Patienten entwickelte kein Patient Human-Antimaus-Antikörper (HAMA) gegen das Antikörperfragment. Auch kam es bei keinem Patienten mit bereits vorhandenen HAMA zu einer Erhöhung des HAMA-Spiegels.

Patienten, die bereits monoklonale Mausantikörperprodukte erhalten haben, neigen eher zur Bildung von HAMA. Bei Patienten mit HAMA besteht eine größere Gefahr für Überempfindlichkeitsreaktionen und geringere Effektivität bei der Darstellung.

Wiederholte Anwendung

Die Daten über die Sicherheit bei einer wiederholten Anwendung sind bis dato begrenzt. Eine wiederholte Anwendung kommt nur für Patienten in Betracht, deren Seren in einem Fragment-Assay keine Human-Antimaus-Antikörper (HAMA) aufweisen. Die vom Patienten erhaltene kumulative Strahlendosis muss dabei ebenfalls berücksichtigt werden.

HAMA-Titer sollten vor einer wiederholten Anwendung von LeukoScan bestimmt werden.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie wird nicht erwartet, dass LeukoScan an die Leukozyten bindet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt, jedoch wurden bisher keine Arzneimittelinteraktionen, einschließlich bei Patienten, die Antibiotika erhielten, berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen in gebärfähigem Alter

Falls die Verabreichung radioaktiver Arzneimittel an Frauen in gebärfähigem Alter erforderlich ist, sind stets Informationen über eine potentielle Schwangerschaft einzuholen. Jede Frau mit ausgebliebener Menstruation sollte bis zum negativen Nachweis als schwanger betrachtet werden. In Zweifelsfällen muss die Strahlenexposition auf der geringstmöglichen, zur Einholung der klinischen Informationen erforderlichen Dosis gehalten werden. Alternative Methoden, die keine ionisierende Strahlung beinhalten, sollten in Erwägung gezogen werden.

Schwangerschaft

Untersuchungen mit Radionukliden an Schwangeren führen zwangsläufig zu einer Strahlenexposition des Fötus. LeukoScan darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Die Gabe von 750 MBq LeukoScan setzt den Embryo oder Fötus im Frühstadium einer Strahlendosis von 4.1 mGy aus.

Stillzeit

Bevor ein radioaktives Medikament während der Stillzeit verabreicht wird, sollte in Erwägung gezogen werden, ob die Verzögerung der Untersuchung bis zum Ende der Stillzeit vertretbar ist und ob unter Berücksichtigung des Aktivitätsübertritts in die Muttermilch das richtige Radiopharmakon gewählt wurde. Wird die Gabe als notwendig betrachtet, sollte die Stillzeit unterbrochen und die

abgegebene Muttermilch verworfen werden. In der Regel kann die Ernährung mit Muttermilch wieder aufgenommen werden, wenn der Säugling durch den Gehalt in der Milch keiner Strahlendosis über 1 mSv ausgesetzt wird. Aufgrund der kurzen, sechsständigen Halbwertszeit von ^{99m}Tc kann eine Dosis unter 1 mSv in der Muttermilch 24 Stunden nach der Applikation von LeukoScan [^{99m}Tc] erwartet werden.

4.7 Auswirkungen auf Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden bisher nicht durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden schwachen, selbstlimitierenden und seltenen Nebenwirkungen wurden in den klinischen Prüfungen beschrieben und stehen möglicherweise im Zusammenhang mit LeukoScan: Eosinophilie (3), Gesichtsrötung (1). Keine dieser Nebenwirkungen wurde als ernst eingestuft und verschwand ohne Folgen.

Die Erfahrung nach Zulassung umfasst bereits mehr als 70.000 in den Markt gebrachte Fläschchen mit zwei Berichten über selbstlimitierende allergischen Reaktionen.

1. Statistisch signifikante Verringerung der weißen Blutkörperchen (WBC) konnte in kontrollierten Studien 24 Stunden nach der Injektion beobachtet werden, wobei der Mittelwert von 8.9 auf 8.0 ($\times 10^3/\text{mm}^3$) fiel. Der Wert blieb jedoch im Normbereich und erreichte den Ausgangswert pre Injektionen bis zur nächsten Leukozytenkontrolle nach 10 Tagen. Im Gegensatz dazu wurden bei nicht-infizierten Patienten 24 Stunden nach der Anwendung von LeukoScan vorübergehende Erhöhungen im weißen Blutbild festgestellt. Der Anteil der Eosinophilen stieg von 2,7% vor der Injektion auf 2,9% 24 Stunden nach der Injektion und nach 10 Tagen auf 3,9%, wobei die Größenordnung beider Anstiege statistisch signifikant war. Die Größenordnung dieser Anstiege wurde von den Untersuchern als Fakt ohne klinische Konsequenz für den Einzelfall bewertet.

Es ist nicht bekannt, ob die Veränderungen des weißen Blutbilds oder des Anteiles der Eosinophilen, selbst wenn sie klinisch nicht signifikant sind, auf eine vorübergehende Wirkung auf die Leukozytenfunktion zurückzuführen sind. Wenn ja, können aus den klinischen Laborergebnissen keine Beeinträchtigungen bezüglich des/der verantwortlichen zugrundeliegenden Mechanismus/Mechanismen abgeleitet werden. Der *in vitro*-Test zur Granulozytenfunktion zeigte allerdings keine signifikanten Veränderungen, wenn das IMMUN3-Fab' SH hinzugefügt wurde.

In vitro wurde eine positive Diagnose bezüglich der Lymphozyten bis zu 2-6% aufgezeigt. Die Wirkung auf die Lymphozytenfunktion wurde nicht untersucht.

2. HAMA:
Bei keinem Patienten, dem LeukoScan verabreicht wurde, wurde eine Entwicklung der Antimaus-Antikörper (HAMA) zum Antikörperfragment festgestellt.
3. Bei jedem Patienten muss die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivitätsdosis muss dabei so gewählt werden, dass die resultierende Strahlendosis so gering wie möglich ist und dennoch das angestrebte diagnostische Ergebnis liefert. Exposition gegenüber ionisierender Strahlung wird mit der Induktion von Krebs und der potentiellen Entwicklung von Schädigungen im Erbgut in Verbindung gebracht. Bei diagnostischen nuklearmedizinischen Untersuchungen deuten gegenwärtige Erkenntnisse darauf hin, daß die Nebenwirkungen aufgrund der schwachen Strahlendosis nicht häufig auftreten.

4. Bei den meisten diagnostischen Untersuchungen mit Hilfe nuklearmedizinischer Verfahren ist die abgegebene Strahlendosis (Effektivdosis/EDE) kleiner als 20 mSv. In bestimmten klinischen Umständen sind ggf. höhere Dosen gerechtfertigt.

4.9 Überdosierung

Die maximale Dosis an LeukoScan [^{99m}Tc], die sicher verabreicht werden kann, wurde nicht festgestellt. In klinischen Versuchen wurde 11 Patienten mit verschiedenen Arten von Infektionen eine Einzeldosis von 1,0 mg mit 900 +/-200 MBq ^{99m}Tc radioaktiv markiertem LeukoScan verabreicht, ohne dass nachteilige Reaktionen auf diese Dosis erfolgten.

Sollte der Fall eintreten, bei dem mit LeukoScan [^{99m}Tc] eine Strahlenüberdosis verabreicht wird, kann die vom Patienten aufgenommene Dosis durch erhöhte orale oder intravenöse Flüssigkeitsabgabe zur Förderung der Ausscheidung des radioaktiven Markers reduziert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diagnostisches Radiopharmakon. ATC-Code: VO4D.

Bei den für diagnostische Verfahren eingesetzten Konzentrationen und Aktivitäten scheint LeukoScan keine pharmakodynamischen Wirkungen auszuüben.

Der Antikörper (IMMU-MN3) erkennt eine antigene Struktur eines Oberflächenglycoproteins (NCA-90) von Granulozyten und dem Tumormarker, dem karzinoembryonalen Antigen (CEA).

Bei einer nicht kontrollierten Einzelgruppen Studie mit 53 Patienten mit akuten oder chronischen Infektionen unbekannter Herkunft oder unbekannten Ausmaßes wurden LeukoScan-Dosierungen zwischen 0,1 mg bis 1,0 mg untersucht. Bezüglich der Bilderzeugungswirksamkeit (Sensitivität oder Spezifität) wurden keine Dosis-Reaktions-Wirkungen bei Antikörperdosierungen zwischen 0,1 mg bis 1,0 mg berichtet.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass LeukoScan die Regulierung der Granulozytenzahl nicht beeinträchtigt, aber LeukoScan scheint sich an aktivierte Granulozyten schneller zu binden als an ruhende.

Auf der Grundlage von zwei kontrollierten klinischen Studien mit LeukoScan zum Beweis der Wirksamkeit und Verfügbarkeit dieses Produkts für den Nachweis des Vorhandenseins und der Lokalisation einer Osteomyelitis zeigte LeukoScan bei insgesamt 175 auswertbaren Patienten eine Sensitivität von 88,2%, eine Spezifität von 65,6%, eine Genauigkeit von 76,6%, einen positiven Vorhersagewert von 70,8% und einen negativen Vorhersagewert von 85,5%.

In einer Untergruppe von Patienten, bei der LeukoScan direkt mit dem derzeit erhältlichen ^{111}In markierten (gelegentlich ^{99m}Tc -markierten) autologen Leukozyten-Scanningtest verglichen wurde, zeigte LeukoScan einen statistisch signifikanten Anstieg der Sensitivität im Vergleich mit der durch das Leukozyten-Scanning erzielten (87,7% gegenüber 72,6%, $p = 0,003$ beim McNemar-Test), wobei die Spezifität im Vergleich zur WBC-Szintigraphie nicht merklich verändert war (67,1% gegenüber 69,4%).

Die klinischen Ergebnisse zeigen, dass LeukoScan bei unterschiedlichen klinischen Situationen der Osteomyelitis unterschiedliche Ergebnisse aufweisen kann. Das Erzeugnis ist sensitiver (93,9% gegenüber 80,6%), aber weniger spezifisch (51,6% gegenüber 72,9%), wenn Osteomyelitis bei Patienten mit diabetischen Fußgeschwüren anstatt bei Patienten mit anderen Stellen der Röhrenknochen-Osteomyelitis diagnostiziert werden soll. Allerdings liegt eine äquivalente diagnostische Genauigkeit zwischen diesen beiden Präsentationen vor (66,5% gegenüber 75,8%). Eine

mögliche Erklärung für diese Differenz ist die anatomisch und pathophysiologisch kompliziertere klinische Situation der Osteomyelitis bei dem diabetischen Fuß, die die Unterscheidung zwischen einer Infektion des weichen Gewebes und einer Knocheninfektion schwieriger gestaltet als bei anderen Röhrenknochen-Osteomyelitiden.

Es wurde gezeigt, dass LeukoScan das klinische Herangehen an den Ablauf der Diagnostik bei 50,2% ändern oder das klinische Ergebnis bei 43,4% von 175 auswertbaren Patienten mit Verdacht auf Osteomyelitis verbessern kann. Bei 49,7% der Patienten wurde die Schlußfolgerung gezogen, dass LeukoScan einen klinischen Nutzen mit sich bringt, der anhand anderer konventioneller Diagnoseverfahren nicht erzielt werden kann, und zwar dadurch, dass die Diagnose in 70,3% der Patienten ausschließlich mit LeukoScan hätte vorgenommen werden können. Dieser Nutzen war mit einer erheblichen Reduktion (85,4%) der Anzahl der Patienten verbunden, die anderer Diagnoseverfahren bedurft hätten.

Da LeukoScan mit CEA kreuzreagiert, ist zu beachten, dass eine Wechselwirkung mit CEA-produzierenden Tumoren auftreten kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien wurden nach der intravenösen Verabreichung des Präparats durchgeführt. Eine Stunde nach der Infusion betrug der Blutspiegel 34% des Ausgangswertes, 17% nach vier Stunden und 7% nach 24 Stunden. Die Verteilungshalbwertszeit betrug etwa 1,5 Stunden, die Ausscheidung verläuft im Wesentlichen über die Nieren, wobei 41% des radioaktiven Markers innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Verabreichung im Urin ausgeschieden werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit dem markierten sowie dem unmarkierten Präparat wurden nur sehr begrenzte präklinische Studien durchgeführt, die keine auffälligen Resultate ergaben. Es sollte dabei jedoch erwähnt werden, dass diese Studien keine Beurteilung der Gentoxizität, des karzinogenen Potentials oder der Reproduktionstoxizität beinhalteten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zinn(II)-chlorid, Dihydrat	Natriumchlorid
Essigsäure, Eisessig (Spuren)	Chlorwasserstoffsäure (Spuren)
Kaliumnatriumtartrat, Tetrahydrat	Natriumacetat, Trihydrat
Saccharose	Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen als den unter 6.6 oder 12 genannten Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Markierungsbesteck - 48 Monate.

Rekonstituiertes und radioaktiv markiertes Material - 4 Stunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Markierungsbesteck - im Kühlschrank lagern (bei 2-8°C). Nicht einfrieren.

Rekonstituiertes und radioaktiv markiertes Material - Nicht über 25°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Fläschchen enthält 0,31 mg lyophilisiertes LeukoScan monoklonales Antikörperfragment.

Die Glasfläschchen vom Typ I sind mit einem Stöpsel aus grauem Butylkautschuk mit einem grünen abnehmbaren Verschluss verschlossen.

Packungsgröße: ein Fläschchen pro Karton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lesen Sie vor Beginn des Aufbereitungsverfahrens die gesamte Anleitung sorgfältig durch.

LeukoScan ist ein steriles Lyophilisat mit 0,31 mg Sulesomab pro Fläschchen; weiterhin sind 0,22 mg Zinn(II)-chlorid dihydrat, 5,5 mg Natriumchlorid, 37,8 mg Saccharose und in sehr geringen Mengen Eisessig und Salzsäure und Stickstoff (Vakuum) enthalten. Das mit Technetium-99m-markierte LeukoScan [technetium-99m-sulesomab] wird gewonnen durch Rekonstitution des Fläschcheninhalts von LeukoScan mit 0,5 ml Kochsalzlösung für Injektionszwecke und direkt anschließender Zugabe von 1.100 MBq Natriumpertechnetat [^{99m}Tc] in 1 ml Kochsalzlösung für Injektionszwecke. Die resultierende Lösung hat einen pH-Wert von 4,5 - 5,5 und ist nur für intravenöse Anwendung geeignet.

Die Aufbereitung von Radiopharmaka durch den Anwender muss sowohl den Erfordernissen für Strahlensicherheit sowie pharmazeutischen Qualitätsanforderungen entsprechen. Dabei sind entsprechende aseptische Vorsichtsmaßnahmen in Übereinstimmung mit den *Good Manufacturing Practices (GMP)* für Arzneimittel zu treffen.

Beim Umgang mit rekonstituierten Radiopharmaka sind wasserdichte Handschuhe, ausreichende Abschirmung gegen Radioaktivität und aseptische Arbeitsweisen einzusetzen. Nach der Rekonstitution sollten nicht verwendete Radiopharmaka und Fläschchen als radioaktiver Abfall behandelt und gemäß örtlich geltenden Richtlinien entsorgt werden.

Zubereitung

1. Beschaffen Sie sich 900 ± 200 MBq frisch eluiertes ^{99m}Tc Natriumpertechnateluat aus einer handelsüblichen Quelle; die Eluierung muss innerhalb der vergangenen 24 Stunden erfolgt sein. Bringen Sie unter Anwendung einer Kochsalzinjektion die endgültige Menge der Eluatlösung auf 1,0 ml.
2. Reinigen Sie den Gummiverschluss jedes Fläschchens z.B. mit einem Alkoholtupfer. Füllen Sie zur Rekonstitution des lyophilisierten Pulvers 0,50 ml Kochsalzlösung mit einer sterilen Einwegspritze in das abgeschirmte 3-ml-Fläschchen mit LeukoScan.
3. Schwenken und schütteln Sie den Inhalt des Fläschchens 30 Sekunden lang, damit die Auflösung sichergestellt ist. Die Radiomarkierung muss unmittelbar nach der Rekonstitution des Produkts erfolgen.
4. Füllen Sie das vorbereitete Eluat in das abgeschirmte Fläschchen, schütteln Sie das Fläschchen und lassen Sie die Markierungsreaktion zehn Minuten lang ablaufen. Die Gesamtmenge in dem Fläschchen beträgt 1,5 ml.
5. Entnehmen Sie auf der Basis der gemessenen Aktivität eine für die gewünschte Aktivität angemessene Menge des Präparats (750-1100 MBq ^{99m}Tc, siehe Dosierung und Verabreichung).

LeukoScan [^{99m}Tc] kann nach zehn Minuten und sollte innerhalb von vier Stunden nach der Zubereitung verwendet werden. LeukoScan [^{99m}Tc] kann nach der Zubereitung bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Nach der Zubereitung darf es nicht gekühlt werden.

6. Vor der Applikation sollte die Lösung visuell auf partikuläre Bestandteile und Färbung untersucht und eine Qualitätskontrolle (siehe Punkt 12.) durchgeführt werden. Bei Vorhandensein von Partikeln oder Verfärbung oder negativer Qualitätskontrolle soll das Produkt verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Straße 69
D-64293 Darmstadt
Tel.-Nr.: 06151-6671566
Fax-Nr.: 06151-6671577
e-mail: europe@immunomedics.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/97/032/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 14. Februar 1997

Datum der letzten Erneuerung: 20.05.2007

10. STAND DER INFORMATION

Datum der Genehmigung der letzten Änderung oder Übertragung: MM/YYYY

11. DOSIMETRIE

Bei diesem Arzneimittel beträgt die aus einer verabreichten Aktivität von 750 MBq resultierende Effektiväquivalenzdosis normalerweise 7.7 mSv für einen 70 kg schweren Patienten.

Technetium [^{99m}Tc] zerfällt unter der Emission von Gammastrahlung einer Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von 6 Stunden zu Technetium [^{99}Tc], das als nahezu stabil betrachtet werden kann.

Die geschätzte aufgenommene Strahlungsdosis eines durchschnittlichen Erwachsenen (70 kg) aus einer intravenösen Verabreichung von mit 750 MBq Technetium-99m markierten LeukoScan ist in der Tabelle 1 aufgeführt. Diese Dosisschätzungen gehen von einem Blasenentleerungsintervall von zwei Stunden aus. Diese Werte wurden in Übereinstimmung mit der *Medical Internal Radiation Dosimetry* berechnet.

Tabelle 1

Zusammenfassung der üblichen Organdosismessung bei einem durchschnittlichen Erwachsenen (70 kg) aus einer intravenösen Dosis von mit 750 MBq Technetium-99m markierten LeukoScan (Dosisschätzung aus 26 Applikationen an 13 Patienten)

LeukoScan [^{99m}Tc]

Organ	Mittlere Dosis µGy/MBq
Nieren	44,9
Harnblasenwand	21,5
Milz	15,7
Herzwand	11,8
Lunge	10,0
Leber	9,0
Knochenoberflächen	8,0
Nebennieren	7,2
Rotes Knochenmark	7,1
Pankreas	6,6
Schilddrüse	6,7
Gallenblasenwand	6,2
Uterus	5,9
Ovarium	4,9
Dünndarm	4,8
Magen	4,8
Obere Dickdarmwand	4,7
Untere Dickdarmwand	4,7
Thymus	4,5
Ganzkörper	4,2
Muskeln	3,5
Hoden	3,0
Brust	2,8
Gehirn	2,4
Haut	2,1
Effektive Äquivalentdosis*	10,3
Effektivdosis*	8,0

* Effektive Äquivalentdosis und Effektivdosis in Maßeinheiten von µSv/MBq.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Qualitätskontrolle

LeukoScan wird mit 0,5 ml isotonischer Kochsalzlösung für Injektionszwecke rekonstituiert. Nach der Rekonstitution wird 1 ml Natrium-pertechnetat [^{99m}Tc] zugefügt.

Die empfohlene Dosis für einen Erwachsenen beträgt 0,25 mg Fab'-Fragment, markiert mit 900 ± 200 MBq Technetium ^{99m}Tc-Pertechnetat (etwa 1,2 ml).

Nach der radioaktiven Markierung des Antikörpers und Verdünnung einer 10-µl-Probe mit 1,5 ml Kochsalzlösung ist unverzüglich die radiochemische Reinheit zu bestimmen durch Sofort-Dünnschichtchromatographie auf kieselgelimprägnierten 1 x 9 cm Glasfaserstreifen unter Verwendung von Aceton als Laufmittel. Sobald sich die Laufmittelfront innerhalb 1 cm vom oberen Streifenende befindet, entfernen Sie den Streifen, schneiden ihn in der Hälfte durch und legen die Hälften in getrennte Glasröhrchen. Analysieren Sie jedes Röhrchen in einem Gammazähler, einem Dosiskalibrator oder einem Radiochromatogramm-Analysator. Berechnen Sie den prozentualen Anteil an freiem Technetium wie folgt:

$$\% \text{ freies Technetium} = \frac{\text{Aktivität in der oberen Hälfte des Streifens} \times 100}{\text{Gesamtaktivität}}$$

Das radioaktiv markierte Produkt sollte nicht mehr als 10% freies Technetium enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Nicht zutreffend.

C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LeukoScan 0,31 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
sulesomab

2. WIRKSTOFF

Eine Fläschchen enthält 0,31 mg Sulesomab

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Jedes Fläschchen enthält Zinnchlorid, Natriumchlorid, Natriumkaliumtartrat, Natriumazetat, Saccharose, Stickstoff

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
0,31 mg sulesomb

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHERBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur für diagnostische Anwendung.

Nach Mischen mit Technetium, muss nicht benötigtes Produkt als radioaktiver Abfall in Übereinstimmung mit den geltenden Gesetzen entsorgt werden.

8. VERFALLDATUM

MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Anwendung ist das Fläschchen als radioaktiver Abfall zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Straße 69
64293 Darmstadt
Tel.: 06151 - 66 715 66
Fax: 06151 - 66 715 77
e-mail: europe@immunomedics.com

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/97/032/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: XXXXXX

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Nicht anwendbar

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Nicht anwendbar

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Flaschenetikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

LeukoScan 0,31 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
0,31 mg Sulesomab zur Markierung mit sterilem, pyrogenfreiem ^{99m}Tc Na pertechnetat

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.

3. VERFALLDATUM

Haltbar bis: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,31 mg lyophilisiertes Sulesomab, Zinnchlorid und Stabilisatoren.

6. WEITERE ANGABEN

Zur Rekonstitution mit sterilem, pyrogenfreien Natrium-pertechnetat [^{99m}Tc].

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Leukoscan® 0,31 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (sulesomab)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Diese Beilage enthält möglicherweise nicht alle Informationen, die Sie wissen möchten. Daher verlangen Sie die Fachinformation oder fragen Sie Ihren Arzt oder die Krankenschwester, wenn Sie weitere Fragen haben. Die folgenden Informationen gelten nur für LeukoScan.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist LeukoScan und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von LeukoScan beachten?
3. Wie ist LeukoScan anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist LeukoScan aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

BEZEICHNUNG IHRES ARZNEIMITTELS

Der Handelsname Ihres Arzneimittels ist LeukoScan (0,31 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung). Der Trivialname ist Sulesomab.

ZUSAMMENSETZUNG: INHALTSSTOFFE IHRES ARZNEIMITTELS

Jedes 3-ml-Fläschchen (aus Glas) enthält 0,31 mg der aktiven Substanz Sulesomab. Die anderen Inhaltsstoffe sind Zinn(II)-Chlorid, Natriumchlorid, Kaliumnatriumtartrat, Natriumacetat, Saccharose, Stickstoff.

NAME UND ANSCHRIFT DES VERTRIEBSBERECHTIGTEN UND DES HERSTELLERS

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

1. WAS IST LEUKOSCAN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Ein Antikörper ist eine vom Körper produzierte natürliche Substanz, die sich an Fremdstoffen bindet, um diese aus Ihrem Körper zu entfernen. Sie selbst produzieren eine Vielzahl von Antikörpern. LeukoScan Sulesomab ist ein spezifischer Antikörper, der sich an die Oberfläche bestimmter Blutzellen, Leukozyten genannt, bindet. Der Antikörper wird in Mäusen produziert und anschließend gereinigt, so dass er beim Menschen eingesetzt werden kann. Wenn dieser Antikörper mit dem radioaktiven Isotop Technetium gemischt und in die Vene injiziert wird, erkennt er eine abnorme

Ansammlung von weißen Blutzellen und bindet daran. Eine bis acht Stunden nach der Injektion werden mit einer Standard-Gammakamera Aufnahmen gemacht. Dies hilft Ihrem Arzt bei der Erstellung der Diagnose und der Beurteilung des Krankheitsausmaßes. Ihr Arzt verwendet dafür eine spezielle Kamera, die radioaktive Bereiche darstellt, um zu erkennen, wo Entzündungen lokalisiert sind. Dieses Arzneimittel ist nur für diagnostische Zwecke.

LeukoScan wird verwendet um eine Infektion in den Knochen festzustellen. Kurz nach dem Mischen von LeukoScan mit dem radioaktiven Technetium Isotop wird die Mischung in eine Vene gespritzt. Eine bis acht Stunden später werden Sie auf einen speziellen Tisch gelegt und Bilder werden mit einer Standard-Gammakamera angefertigt, um zu sehen wo sich eine Infektion befindet.

LeukoScan ist ein Antikörperfragment, das an die radioaktive Substanz Technetium gekoppelt wird und bei Patienten angewendet wird, bei denen der Verdacht auf eine Knocheninfektion, Osteomyelitis genannt, besteht. Der Antikörper bindet an die Oberfläche der weißen Blutzellen, die den Infektionsbereich infiltrieren. Wenn sich die radioaktiv markierten Antikörper an die weißen Blutzellen binden, sieht Ihr Arzt mit Hilfe einer speziellen Kamera zur Erfassung radioaktiver Bereiche, wo die Infektion sich befindet. Ihr Arzt kann außerdem das Ausmaß der Erkrankung feststellen. Dieses Verfahren hilft Ihrem Arzt dabei festzustellen, ob die Infektion sich in den Knochen befindet und welche Behandlungsart anzuwenden ist.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON LEUKOSCAN BEACHTEN?

LeukoScan 0,31 mg, Pulver für Herstellung einer Injektionslösung darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie wissen, dass Sie gegen Sulesomab oder ein Protein, das von Mäusen stammt, allergisch (hypersensitiv) sind, informieren Sie Ihren Arzt. In diesem Fall dürfen Sie nicht mit LeukoScan behandelt werden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von LeukoScan ist erforderlich

- LeukoScan kann unter Umständen eine schwerwiegende allergische Reaktion hervorrufen. Sie sollten daher für kurze Zeit nach der Verabreichung des Arzneimittels unter strenger ärztlicher Überwachung stehen.
- Falls Sie jemals LeukoScan oder ein anderes Präparat aus Maus-Antikörpern erhalten haben, sollte Ihr Arzt eine Blutprobe entnehmen, um sicherzustellen, dass Sie keine Allergie dagegen entwickelt haben.

Bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Bisher wurden keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln berichtet. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Medikamente einnehmen oder bis vor kurzem angewendet haben, einschließlich rezeptfreier Arzneimittel.

Bei Anwendung von LeukoScan zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Es gibt keine Studien zum Einfluss von Essen und Trinken

Schwangerschaft und Stillzeit

- Während einer Schwangerschaft soll LeukoScan nicht angewendet werden,
- Nach einer Anwendung von LeukoScan dürfen Sie Ihr Baby mindestens 24 Stunden nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Studien über den Einfluss von LeukoScan auf das Autofahren oder die Benutzung von Maschinen liegen nicht vor.

Verwendung von Radiopharmaka

- Radiopharmaka dürfen ausschließlich von qualifizierten Personen mit entsprechend behördlicher Genehmigung zur Anwendung und Handhabung von Radionukliden verwendet werden.
- Dieses Radiopharmakon darf nur von autorisierten Personen in dafür bestimmten klinischen Einrichtungen erhalten, gehandhabt und verabreicht werden. Erhalt, Lagerung, Verwendung, Abgabe und Entsorgung unterliegen den Bestimmungen bzw. den entsprechenden Lizenzen zuständiger lokaler Behörden.
- Die Aufbereitung von Radiopharmaka durch den Anwender muss sowohl den Erfordernissen für Strahlensicherheit sowie pharmazeutischen Qualitätsanforderungen entsprechen. Dabei sind entsprechende aseptische Vorsichtsmaßnahmen in Übereinstimmung mit den *Good Manufacturing Practices (GMP)* für Pharmaka zu treffen.
- Nach der Verwendung ist der Behälter als radioaktiver Abfall zu entsorgen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von LeukoScan.

Bitte wenden Sie LeukoScan erst nach Rücksprache mit Ihrem Arztan, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. WIE IST LEUKOSCAN ANZUWENDEN

Wie wird LeukoScan dosiert?

Sie erhalten eine Einzeldosis von 0,25 mg LeukoScan. Die Dosis enthält das radioaktive Isotop Technetium in einer Menge, die als 740-1110 MBq berechnet wird.

Wie wird LeukoScan verabreicht?

Ihr Arzt bereitet die LeukoScan-Lösung und das radioaktive Isotop Technetium in einer Menge von 1,5 ml zu. 0,25 mg LeukoScan werden mit 740-1110 MBq Technetium markiert. Diese Mischung wird dann in Ihre Vene injiziert. Die Dosis der verabreichten Radioaktivität ist ungefährlich und ist nach ca. 24 Stunden aus dem Körper ausgeschieden.

Wie oft werden sie LeukoScan erhalten?

LeukoScan wird für eine einzige Injektion zubereitet. Falls Ihr Arzt eine erneute Gabe nach mehreren Wochen oder Monaten vorsieht, sollte zunächst ein Bluttest durchgeführt werden, um festzustellen, ob Sie eine Allergie gegen LeukoScan entwickelt haben.

Wenn Sie eine größere Menge von LeukoScan erhalten haben

Die maximale Menge LeukoScan, die gegeben werden kann, wurde nicht ermittelt. Patienten, die das vierfache Ihrer Dosis erhielten, waren ohne Nebenwirkungen. In dem unwahrscheinlichen Fall der Gabe einer zu hohen Strahlendosis mit LeukoScan, kann die Absorptionsmenge reduziert werden durch vermehrte orale oder intravenöse Flüssigkeitszufuhr, um die Ausscheidung der Radioaktivität zu beschleunigen.

Wenn Sie die Anwendung von LeukoScan abbrechen

LeukoScan wird zur einmaligen Injektion zubereitet.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann LeukoScan Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In seltenen Fällen wurde über Nebenwirkungen berichtet. Dazu gehörten ein leichter Anstieg der Anzahl bestimmter weißer Blutzellen, Eosinophilen genannt (ohne offensichtliche Symptome) und Hautausschlag.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST LEUKOSCAN AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

Haltbarkeit und Lagerbedingungen:

Markierungsbesteck - 48 Monate. Im Kühlschrank lagern (bei 2-8°C). Nicht einfrieren. Die Haltbarkeit von rekonstituiertem radioaktiv markiertem Material beträgt 4 Stunden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht über 25°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Das Haltbarkeitsdatum befindet sich auf der Oberseite des Umkartons. Nach Ablauf dieses Datums darf das Arzneimittel nicht mehr angewendet werden.

Nach Gebrauch sollte das Fläschchen als radioaktiver Abfall entsorgt werden.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was LeukoScan enthält

Markierungsbesteck für die Zubereitung von ^{99m}Tc -markiertem LeukoScan
Das Markierungsbesteck enthält kein Radioisotop.

Der Wirkstoff ist sulesomab
Jedes 3 ml Fläschchen enthält 0,31 mg Sulesomab (IMMU-MN3 Fab'-SH anti-Granulozyten-Antikörperfragment).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Zinn(II)-chlorid, Dihydrat	Natriumchlorid
Essigsäure, Eisessig (Spuren)	Chlorwasserstoffsäure (Spuren)
Kaliumnatriumtartrat, Tetrahydrat	Natriumacetat, Trihydrat
Saccharose	Stickstoff

Wie LeukoScan aussieht und Inhalt der Packung

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Packung LeukoScan besteht aus einem Umkarton mit einer Durchstechflasche und Gebrauchsinformation. Das 3 ml Fläschchen besteht aus Glas der Klasse I und ist mit einem grauen Butylgummistopfen und einer grünen Flip off Kappe versehen.

Packungsgröße: Ein Fläschchen pro Kartonbehälter.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Straße 69
64293 Darmstadt

Arzneimittel nicht länger zugelassen