

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LeukoScan 0,31 injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valmisteyhdistelmä ^{99m}Tc -leimatun LeukoScanin valmistusta varten.

Yksi 3 ml:n injektiopullo sisältää 0,31 mg sulesomabia (IMMU-MN3-muriini Fab'-SH monoklonaalinen antigranulosyyttivasta-aine) ^{99m}Tc -leimatun LeukoScanin valmistusta varten. Sarja ei sisällä radioisotooppia.

Apuaineet:

Sakkarosi (37,8 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Valmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

LeukoScan:ia käytetään diagnostiseen kuvantamiseen luussa olevan tulehduksen sijainnin ja laajuuden toteamiseksi potilailla, joilla epäillään osteomyeliittiä; myös diabeetikkojen jalkojen haavatulehdusten toteamiseen.

LeukoScania ei ole käytetty osteomyeliitin diagnosointiin potilailla, joilla on sirppisoluanemia.

4.2 Annostus ja antotapa

Radioleimattu liuos annetaan laskimonsisäisenä injektiona. Injisoinnin jälkeen jäljellejäävä liuos on hävitettävä.

LeukoScania ei suositella käytettäväksi lapsille.

Tutkimuksia ei ole suoritettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toiminnanvaja. Pienen potilasannoksen ja ^{99m}Tc :n lyhyen puoliintumisaajan vuoksi annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole kuitenkaan tarpeen näillä potilailla.

Radiofarmaseuttisia valmisteita saa käyttää vain pätevä henkilö, jolla on asianmukainen viranomaisten antama lupa käyttää ja käsitellä radionuklideja.

Tämän radiofarmaseuttisen valmisteen vastaanotto, käyttö ja anto on sallittu vain siihen valtuutetuille henkilöille asianmukaisissa kliinisissä olosuhteissa. Tuotteen vastaanotossa, säilytyksessä, käytössä, kuljettamisessa ja hävittämisessä on noudatettava asianomaisten kansallisten viranomaislaitosten antamia määräyksiä ja/tai asianmukaisia lupia.

LeukoScan-pullon sisältö liuotetaan nesteeseen ja leimataan ^{99m}Tc :lla juuri ennen käyttöä. Leimaamatonta ja liuottamatonta injektiopullon sisältöä ei saa antaa suoraan potilaalle.

Valmistusohjeet, ks. kohta 6.6.

Uusinta-annostelu, ks. kohta 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Potilaat, joilla on todettu hiiriproteiiniallergia tai -yliherkkyys.

Raskaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Turvallisuutta ja diagnostista tarkkuutta ei ole tutkittu alle 21-vuotiailla henkilöillä. LeukoScania tulee antaa nuorille potilaille vasta sen jälkeen kun mahdolliset riskit ja potilalle hoidosta koituvat hyödyt on tarkkaan kartoitettu.

Suosittelava kuvauskäytäntö

Immunoskintigrafia tulisi suorittaa 1–8 tuntia injektion jälkeen.

Mitään olennaista eroa ei havaittu osteomyeliitin löydöksen tai puuttumisen toteamisessa kuvattaessa 1-2 tuntia ja 5-8 tuntia injektion jälkeen. Tämän mukaan kuvaus voidaan tehdä milloin tahansa 1-8 tunnin kuluessa injektioista (isotooppitutkimusosastolle ja potilaille sopivana aikana).

Tasokuvaus tehdään 1-8 tuntia injektoinnin jälkeen niistä suunnista, jotka ovat tarpeen riittävän kuvan saamiseksi affektoituneesta alueesta, vähintään 500 000 pulssia (500 kcts) tai kymmenen minuuttia per suunta. Kuvausta analogisessa ja/tai digitaalisessa muodossa (word-tallennus) ja vähintään 128 x 128 matriisia suositellaan.

Voidaan myös käyttää SPECT-kuvausta (Single Photon Emission Computed Tomography), joka voi auttaa erottamaan osteomyeliitin pehmytkudosinfektiosta. Suositellavat SPECT-kuvausparametrit: 60 projektiota 360° askeltekniikalla, 30 sekuntia per projektio vähintään 64 x 64 matriisilla. Kuvien rekonstruktioita suodatetulla takaisinprojektiolla ja kolmessa tasossa (transaksiaalinen, koronaalinen ja sagittaalinen) suositellaan.

Kuvien tulkinta

Jos luukuvaus on positiivinen ja LeukoScan negatiivinen, tulehdus on epätodennäköinen.

Jos luukuvaus on negatiivinen, LeukoScan antaa harvoin positiivisen osteomyeliittiin viittaavan tuloksen.

Yliherkkyys

Anafylaktiset ja muut yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia aina kun hiiriproteiinipitoisia valmisteita annetaan potilaille. Asianmukaiset sydämen ja keuhkojen elvytyslaitteet on pidettävä välittömästi käytövalmiina ja koulutetun henkilökunnan on oltava valmiina haitallisen reaktion varalta.

Humaani anti-hiiri-vasta-aine (Human Anti-Mouse Antibody, HAMA)

Yli 350 potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu vasta-ainefragmenttien kehittävän humaanista anti-hiiri-vasta-ainetta (HAMA) eikä havaittu kohonneita HAMA-arvoja potilailla, joilla oli ennestään HAMA-vasta-ainetta.

Potilailla, joille on aikaisemmin annettu hiiriperäistä monoklonaalista vasta-ainevalmistetta, on todennäköisemmin HAMA-vasta-ainetta. Henkilöillä, joille on kehittynyt HAMA-vasta-ainetta, saattaa olla suurempi mahdollisuus yliherkkyysreaktioihin ja kuvauksen teho saattaa heikentyä.

Uusinta-annos

Toistaiseksi tuotteen toistuvan käytön turvallisuudesta on rajallisesti tietoa. Uudelleen käyttöä on harkittava vain potilailla, joiden seerumien fragmenttimäärityksessä ei löydy humaanista anti-hiiri-vasta-ainetta (HAMA). On otettava myös huomioon potilaan elinaikanaan saama kokonaissäteilyannos.

Seerumin HAMA-määrä on määritettävä ennenkuin LeukoScan:ia annetaan uudelleen.

Paroksymaalinen yöllinen hemoglobinuria

LeukoScanin ei oleteta sitoutuvan leukosyytteihin potilailla, joilla on paroksymaalinen yöllinen hemoglobinuria.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Virallisia interaktiotutkimuksia ei ole tehty, mutta mitään lääkeaineinteraktioita ei toistaiseksi ole kuvattu, mukaan lukien antibiootteja nauttivat potilaat.

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Kun on välttämätöntä antaa radioaktiivisia valmisteita hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, on selvitettävä onko henkilö raskaana. Naisen, jonka kuukautiset ovat myöhässä, tulee olettaa olevan raskaana, kunnes toisin osoitetaan. Jos on epävarmaa onko nainen raskaana, on tärkeää että säteilyaltistus on niin vähäinen kuin halutun kliinisen tiedon saanti sallii. On harkittava vaihtoehtoisia menetelmiä, joihin ei liity ionisoivaa säteilyä.

Raskaus

LeukoScan on vasta-aiheinen raskauden aikana.

Raskaana olevalle naiselle tehtävässä radionukliditoimenpiteessä kohdistuu myös sikiöön säteilyannos. Raskaus on LeukoScan:in kontraindikaatio. 750 MBq:n LeukoScan:in antaminen aiheuttaa arviolta 4.1 mGy:n absorboituneen annoksen sikiölle tai varhaisvaiheessa olevalle sikiölle.

Imetys

Ennen kuin imettävälle äidille annetaan radioaktiivista lääkevalmistetta, on harkittava voidaanko tutkimusta kohtuudella siirtää, kunnes äiti lopettaa imettämisen, sekä onko valittu sopivin radiofarmaseuttinen valmiste ottaen huomioon aktiivisuuden erittyminen rintamaitoon. Jos antamista pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä ja lypsetty maito hävitettävä. Tavallisesti neuvotaan, että imetyksen voi aloittaa uudelleen, kun maidossa oleva määrä ei aiheuta lapselle 1 mSv:n ylittävää säteilyannosta. Koska ^{99m}Tc:n puoliintumisaika (kuusi tuntia) on lyhyt, voidaan olettaa että rintamaidossa on alle 1 mSv:n annos 24 tunnin kuluttua LeukoScan [^{99m}Tc] -injektion antamisesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita ei ole suoritettu.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia harvinaisia, itsestään ohimeneviä, ainakin mahdollisesti LeukoScanin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa: eosinofilia (3), kasvojen ihottuma (1). Mikään näistä haitoista ei ollut vakava ja ne korjaantuivat ilman seurauksia.

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus perustuu tällä hetkellä yli 70 000 käytettyyn injektiopulloon, joista on raportoitu kaksi itsestään ohimennyttä allergista reaktiota.

1. Valkoisten verisolujen (WBC) lukeman tilastollisesti merkittävä aleneminen, keskiarvosta 8,9 keskiarvoon $8,0 \times 10^3/\text{mm}^3$, havaittiin valvotuissa tutkimuksissa 24 tuntia ruiskutuksen jälkeen, mutta aleneminen pysyi normaaleissa rajoissa ja palautui 10 päivän kuluttua tehtyyn seuraavaan mittaukseen mennessä ruiskutusta edeltäneisiin arvoihin. Toisaalta koehenkilöillä, joilla ei ollut tulehdusta, havaittiin ohimenevä valkosolumäärän nousu 24 tuntia LeukoScan:in antamisen jälkeen. Eosinofiilimäärä nousi injektiota edeltäneestä 2,7 %:sta 2,9 %:iin 24 tuntia injektion jälkeen ja 3,9 %:iin 10 päivän kuluttua; kumpikin nousu oli tilastollisesti merkittävä. Tutkijat arvioivat, että nämä nousut eivät suuruudeltaan ole kliinisesti merkittäviä yksilötasolla.

Ei tiedetä, johtuvatko havaitut valkosolumäärien tai eosinofiilimäärien muutokset, vaikka ne eivät olekaan kliinisesti merkittäviä, ohimenevästä vaikutuksesta valkosolutoimintaan. Jos näin on, ei kliinisistä laboratoriotuloksista voida tehdä mitään päätelmiä koskien vaikuttavien mekanismeja (mekanismeja). Kuitenkaan granulosityttitoimintakokeet *in vitro* eivät osoittaneet merkittäviä muutoksia lisäämällä IMMU-MN3-Fab'-SH:ta.

In vitro on osoitettu 2-6 % positiivinen löydös lymfosyytteihin. Vaikutusta lymfosyyttitoimintaan ei ole määritelty.

2. HAMA:
Yhdenkään potilaan, jolle on annettu LeukoScan:ia, ei ole havaittu kehittyvän fragmenttiin reagoivaa humaanista anti-hiiri-vasta-ainetta (Human Anti-Mouse Antibody, HAMA).
3. Ionisoivalle säteilylle altistaminen on aina perusteltava potilaskohtaisesti suhteessa todennäköisesti saatavaan hyötyyn. Annostuksen on oltava sellainen, että siitä johtuva säteilyannos on mahdollisimman alhainen, kun otetaan huomioon halutun diagnostisen tuloksen saaminen. Ionisoivalle säteilylle altistaminen on yhteydessä syövän syntyyn ja aiheuttaa mahdollisesti perinnöllisiä vaurioita. Nykyisen diagnostisen isotooppilääketieteen tietämyksen perusteella haittavaikutukset ovat harvinaisia, koska käytetään alhaisia säteilyannoksia.
4. Useimmissa diagnostisissa tutkimuksissa, joissa käytetään isotooppilääketieteellisiä menetelmiä, annettu säteilyannos (tehollinen annos/EDE) on alle 20 mSv. Korkeampi annos voi joissakin kliinisissä tilanteissa olla perusteltu.

4.9 Yliannostus

Suurinta mahdollista turvallista LeukoScan [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] -injektion määrää ei ole määritelty. Kliinisissä kokeissa annettiin 0,05 mg:n kerta-annoksia $900 \pm 200 \text{ MBq}$:lla $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radioleimattua LeukoScan:ia 11:lle potilaalle, joilla oli erityyppisiä infektioita, ja tämä annos ei aiheuttanut haitallisia reaktioita.

Siinä epätodennäköisessä tapauksessa, että LeukoScan [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]:injektion yhteydessä annettaisiin yliannostus, potilaaseen absorboitunutta annosta voidaan pienentää lisäämällä nesteen ottoa suun kautta tai laskimonsisäisesti radioaktiivisen merkkiaineen poistumisen edistämiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostinen radiofarmaseuttinen valmiste V04D.

Diagnostisissa toimenpiteissä käytettävillä LeukoScan:in pitoisuuksilla ja aktiivisuuksilla ei ilmeisesti ole farmakodynaamista vaikutusta.

Vasta-aine (IMMU-MN3) tunnistaa antigeenirakenteen, joka on yhteinen granulosyyttien pintaaglykoproteiinille (NCA-90) ja karsinoembryonaaliselle antigeenille CEA (tuumorimarkkeri).

LeukoScan-annoksia 0,1 mg - 1,0 mg tutkittiin yhden ryhmän luokittelemattomassa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 53 potilasta, joilla oli alkuperältään tai laajuudeltaan tuntematon akuutti tai krooninen tulehdus. Mitään annos-reaktio vaikutusta kuvaustehokkuuden (herkkyys tai spesifisyys) suhteen ei tullut esiin vasta-aineannoksen ollessa 0,1 mg -1,0 mg.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että LeukoScanilla ei ole mitään vaikutusta granulosyyttien nousun tai laskun säätelyyn, mutta LeukoScan näyttää tarttuvan kärkeämmiin aktivoituneisiin kuin lepotilassa oleviin granulosyytteihin.

Yhteensä 175 arvioitavalla potilaalla tehtiin kaksi kontrolloitua kliinistä tutkimusta, joiden tarkoituksena oli osoittaa LeukoScanin turvallisuus ja teho osteomyeliitin toteamisessa ja paikallistamisessa. Kokeiden perusteella LeukoScanin herkkyys oli 88,2 %, spesifisyys 65,6 %, tarkkuus 76,6 %, positiivinen ennustearvo 70,8 % ja negatiivinen ennustearvo 85,5 %.

Alaryhmässä, jossa LeukoScania verrattiin tällä hetkellä saatavissa olevaan ^{111m}In-leimattuun (toisinaan ^{99m}Tc-leimattu) autologiseen valkosolu (WBS) -skannaustestiin, LeukoScanilla saavutettiin merkittävästi suurempi herkkyys verrattuna WBC-skannaukseen (87,7 % vs. 72,6 %, p = 0,003 McNemarin testissä). Tarkkuus ei heikentynyt verrattuna WBC-kuvantamiseen (67,1 % vs. 69,4 %).

Kliinisten tulosten perusteella erilaisissa osteomyeliitin ilmentymisissä LeukoScanilla voidaan saada erilainen tulos. Valmiste on herkempi (93,9 % vs. 80,6 %), mutta epätarkempi (51,6 % vs. 72,9 %) osteomyeliitin diagnosoimiseen diabetesta sairastavilla potilailla, joilla on jalkojen haavaumia, verrattuna potilaisiin, joilla on pitkien luiden osteomyeliitti muissa osissa. Diagnostinen tarkkuus on kuitenkin vastaava näiden kahden ryhmän välillä (77,5 % vs. 75,8 %). Tämä ero selittyy mahdollisesti sillä, että diabeetikon jalassa todettu osteomyeliitti on anatomisesti ja patofysiologisesti komplisoituneempi, jolloin pehmytkudoksen ja luun infektion erottaminen on vaikeampaa verrattuna muun tyyppisiin pitkien luiden osteomyeliitteihin.

LeukoScanin mahdollisen kliinisen merkityksen arviointi osoitti, että LeukoScanilla voitaisiin muuttaa kliinistä hoitoa 50,2 %:ssa tapauksia ja kliinistä tulosta voitaisiin parantaa 43,4 %:ssa tapauksia. Arvioitavana oli 175 potilasta, joilla epäiltiin olevan osteomyeliitti. Potilaista 49,7 %:n arvioitiin hyötävän kliinisesti LeukoScanista verrattuna muihin saatavilla oleviin diagnostisiin kuvantamismenetelmiin. 70,3 %:lla potilaista diagnoosi olisi pystytty tekemään pelkästään LeukoScanilla. Näiden hyötyjen lisäksi todettiin, että potilaiden määrä, jotka olisivat tarvinneet toisen diagnostisen kuvantamismenetelmän, aleni huomattavasti (85,4 %).

Koska LeukoScan reagoi ristiin CEA:n kanssa, tulee ristireaktion mahdollisuus ottaa huomioon CEA:aa tuottavien kasvainten yhteydessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettiset tutkimukset tehtiin tuotteen laskimonsisäisen injektoinnin jälkeen. Yhden tunnin kuluttua infuusiosta pitoisuus veressä oli 34 % perustasosta, neljän tunnin kuluttua 17 % ja 24 tunnin kuluttua 7 % perustasosta. Jakaantumisen puoliintumisaika oli noin 1,5 tuntia; poistuminen tapahtui pääasiassa munuaisten kautta siten, että 41 % radioaktiivisesta merkkiaineesta poistui virtsassa ensimmäisen 24 tunnin kuluessa sen antamisesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä tutkimuksia on tehty hyvin vähän sekä leimatulla että leimaamattomalla aineella. Niissä ei ole tehty mitään merkittäviä löydöksiä. On kuitenkin huomattava, että näissä tutkimuksissa ei arvioitu genotoksisuutta, karsinogeenisuutta tai lisääntymiseen kohdistuvaa myrkyllisyyttä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tinaklorididihydraatti	Natriumkloridi
Etikkahappo, väkevä	Kloorivetyhappo
Kaliumnatriumtartraattitetrahydraatti	Natriumasetaattitrihydraatti
Sakkarooosi	Typpi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 tai 12 mainittujen valmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Kuiva-aine: 48 kuukautta.

Valmistettu ja radioleimattu liuos: 4 tuntia.

6.4 Säilytys

Kuiva-aine: Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätä .

Valmistettu ja radioleimattu liuos: Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoost)

Yhteen injektiopulloon on pakattu 0,31 mg kylmäkuivattua LeukoScan monoklonaalista vasta-ainefragmenttia.

Tyypin I lasia oleva injektiopullo on suljettu harmaalla butylikumitulpalla , jossa on vihreä repäisykansi.

Pakkauskoko: yksi injektiopullo pakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet käsittelemiselle ja muut käsittelyohjeet

Lue käyttöohje huolellisesti ennen injektion valmistamista.

LeukoScan on steriili kylmäkuivattu valmiste. Jokainen injektiopullo sisältää 0,31 mg sulesomabia, 0,22 mg tinaklorididihydraattia, 3,2 mg kaliumkloriditartraattitetrahydraattia, 7,4 mg natriumasetaattitrihydraattia, 5,5 mg natriumkloridia, etikkahappoa, väkevää (jäämiä), kloorivetyhappoa (jäämiä), 3,8 mg sakkarooosia, tyypeä (tyhjiö). Kvantamisaine, teknetium-99m LeukoScan [Teknetium-99m sulesomabi], on valmistettu sekoittamalla LeukoScan-injektiopullon sisältö 0,5 ml:n injektionesteisiin käytettävää natriumkloridiliuosta. Tämän jälkeen 1100 mBq natriumperteknetaattia [^{99m}Tc] on liuotettu 1 ml:aan injektionesteisiin käytettävää natriumkloridiliuosta ja luokset on yhdistetty. Näin saadun liuoksen pH on 4,5 - 5,5. Liuos on tarkoitettu ainoastaan laskimoon annettavaksi.

Käyttäjän tulee valmistaa radiofarmaseuttiset valmisteet säteilyturvallisuuden ja farmaseuttisten laatuvaatimusten edellyttämällä tavalla. Asianmukaista aseptiikkaa on noudatettava farmaseuttisia valmisteita koskevien hyvien valmistustapojen (Good Manufacturing Practices, GMP) vaatimusten mukaisesti.

Valmistettuja radiofarmaseuttisia valmisteita käsiteltäessä on käytettävä vedenpitäviä käsiaineita, asianmukaisia säteilysuojia ja aseptista tekniikkaa. Injektioliuoksen valmistamisen jälkeen

käyttämätöntä radiofarmaseuttista valmistetta ja injektiopulloja on käsiteltävä radioaktiivisena jätteenä ja ne on hävitettävä jätehuoltomääräysten mukaisesti.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Valmistusmenetelmä

1. Hanki 900 ± 200 MBq vastaeluoitua ^{99m}Tc -natriumperteknetaattieluaattia, joka on eluoitu viimeksi kuluneen 24 tunnin aikana. Lisää ruiskulla fysiologista suolaliuosta eluaattiliuokseen, kunnes sen kokonaistilavuus on 1,0 ml.
2. Puhdista injektiopullon kumikorkki aina esim. alkoholipyyhkeellä. Lisää steriilillä kertakäyttöruiskulla 0,50 ml fysiologista suolaliuosta suojattuun 3 ml:n LeukoScan-injektiopulloon kylmäkuivatun jauheen liuottamiseksi.
3. Pyöritä ja sekoita injektiopulloa 30 sekunnin ajan, jotta sen sisältö varmasti liukenee. Radioleimaus pitää tehdä välittömästi tuotteen liuottamisen jälkeen.
4. Lisää valmistamasi eluaatti 1,0 ml suojattuun injektiopulloon, sekoita ja anna leimausreaktion edetä 10 minuutin ajan. Injektiopullossa olevan nesteen kokonaistilavuus on 1,5 ml.
5. Sopivalla mittarilla määritettyyn liuoksen aktiivisuuteen perustuen vedä ruiskuun sopiva liuosmäärä, joka riittää halutun aktiivisuuden (750-1100 MBq ^{99m}Tc , ks. kohta Annostus ja antotapa) saamiseksi. LeukoScan [^{99m}Tc] on valmis käytettäväksi kymmenen minuutin kuluttua, ja se pitää käyttää neljän tunnin kuluessa valmistuksesta. LeukoScan [^{99m}Tc] voidaan säilyttää huoneenlämmössä valmistuksen jälkeen. Älä säilytä jääkaapissa valmistuksen jälkeen.
6. Ennen kuin injektio annetaan potilaalle, on silmämääräisesti tarkistettava, ettei liuoksessa ole partikkeleita tai värimuutoksia ja varmista laatu (ks. kohta 12). Jos partikkeleita tai värimuutoksia esiintyy, tuote on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Strasse 69
64293 Darmstadt
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/052/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 14.2.1997
Uudistamispäivämäärä: 20.05.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Viimeisimmän muutoksen hyväksymispäivämäärä:

11. DOSIMETRIA

Valmisteen tehollinen annosekvivalentti on tyypillisesti 7,7 mSv annettaessa 750 Mbq:n aktiivisuus 70 kg:n painoiselle henkilölle.

Teknetium-99m [^{99m}Tc] hajoaa gammasäteilyinä, jonka energia on 140 keV ja puoliintumisaika 6 tuntia, teknetium-99:ksi [⁹⁹Tc], jota voidaan pitää kvasistabiilina.

Taulukossa 1 on esitetty arvioidut absorboidut säteilyannokset, jotka keskiverto aikuinen potilas (70 kg) saa laskimonsisäisesti annetusta LeukoScan-valmisteesta, joka on leimattu 750 MBq:lla teknetium-99m:ia. Arvioissa oletetaan virtsarakon tyhjenemisväliksi 2 tuntia. Arvot on laskettu Medical Internal Radiation Dosimetry:n (MIRD) mukaan.

Taulukko 1

Yhteenveto elinten säteilyannoksista aikuisella potilaalla (70 kg) laskimonsisäisestä 750 MBq teknetium-99m-leimatusta LeukoScan-annoksesta. (Annosarvio 26:sta annoksesta 13:lla potilaalla)	
LeukoScan [^{99m} Tc]	
Elin	Keskimääräinen annos µGy/MBq
Munuaiset	44,9
Virtsarakon seinämä	21,5
Perna	15,7
Sydämen seinämä	11,8
Keuhkot	10,0
Maksa	9,0
Luupinnat	8,0
Lisämunuaiset	7,2
Punainen luuydin	7,1
Haima	6,8
Kilpirauhanen	6,7
Sappirakon seinämä	6,2
Kohtu	5,9
Munasarjat	4,9
Ohutsuoli	4,8
Maha	4,8
Nousevan paksusuolen seinämä	4,7
Laskevan paksusuolen seinämä	4,7
Kateenkorva	4,5
Koko keho	4,2
Luikset	3,5
Kivekset	3,0
Rinnat	2,8
Aivot	2,4
Iho	2,1
Tehollinen annosekvivalentti*	10,3
Tehollinen annos*	8,0
* Tehollisen annosekvivalentin (EDE) ja tehollisen annoksen (ED) yksikkönä on µSv/MBq.	

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Laadunvarmistus

LeukoScan-jauhe liuotetaan 0,5 ml:aan isotonista natriumkloridi-injektioliuosta, johon lisätään 1 ml natriumperteknetaattia [^{99m}Tc].

Suosittelava annos aikuiselle on 0,25 mg Fab'-fragmenttia, joka on leimattu 900 ± 200 MBq:lla teknetium ^{99m}Tc perteknetaattia (noin 1,2 ml). Radioleimattu liuos tulisi antaa laskimonsisäisenä injektiona.

Ota radioleimatusta vasta-aineesta 10 μl :n näyte ja laimenna näyte 1,5 ml:lla fysiologista suolaliuosta. Määritä välittömästi tämän jälkeen radiokemiallinen puhtaus ohutlevykromatografialla (ITLC, Instant Thin Layer Chromatography) käyttäen 1 x 9 cm silikageelilasikuituliuskoja ja asetonia liuottimena. Kun liuotinrintama on 1 cm:n päässä liuskan yläreunasta, ota liuska pois, leikkaa kahtia ja laita kumpikin puolikas lasiputkeen. Mittaa molemmat putket gammalaskijassa, annoskalibraattorissa tai liuskan lukijassa. Laske vapaan teknetiumin prosenttiosuus seuraavasti:

$$\% \text{ vapaa teknetium} = \frac{\text{aktiivisuus liuskan yläpäässä} \times 100}{\text{kokonaisaktiivisuus}}$$

Radioleimatussa tuotteessa ei saa olla enempää kuin 10 % vapaata teknetiumia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA > ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTUSLUVAN (VALMISTUSLUPIEN) HALTIJA(T)**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**
- C. MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT ERITYISVELVOITTEET**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTUSLUVAN (VALMISTUSLUPIEN) HALTIJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **MUUT EHDOT**

Ei oleellinen.

C. MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT ERITYISVELVOITTEET

Ei oleellinen.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUKSEN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LeukoScan 0,31 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
sulesomabia

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 0,31 mg sulesomabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Jokainen injektiopullo sisältää: tinakloridi, natriumkloridi, natriumkaliumtartraatti, natriumasetaatti, sakkaroosi, typpi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
0,31 mg sulesomabia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain diagnostiseen käyttöön.
Teknetiumin yhdistämisen jälkeen valmiste pitää hävittää radioaktiivisena jätteenä paikallisten määräysten mukaisesti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. ennen: MM/YYYY

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTET

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käytön jälkeen pakkaus pitää hävittää radioaktiivisena jätteenä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Immunomedics GmbH
Otto-Römer-Str. 69
D-64293 Darmstadt
Saksa
Tel. + 49 6151 66 715 66
Fax: + 49 6151 66 715 77

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/032/001

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT TILITEKIRJOITUKSELLA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LeukoScan 0,31 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
0,31 mg kylmäkuivattua sulesomabia, tinakloridia ja stabilointiaineita.
Laskimoon.

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Sisältää 0,31 mg kylmäkuivattua sulesomabia, tinakloridia ja stabilointiaineita.

6. MUUTA

Liuota steriiliin pyrogeenittomaan ^{99m}Tc-natriumperteknetaattiliuokseen.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

LeukoScan (0,31 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten) (sulesomabia)

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Tämä seloste ei ehkä sisällä kaikkea lääkevalmistetta koskevaa tarvitsemaasi tietoa, joten voit katsoa lisätietoja valmisteyhteenvedosta tai kysy neuvoa lääkäriltäsi tai hoitohenkilökunnalta. Tämä pakkausseloste koskee vain LeukoScan-valmistetta.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi puoleen.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä LeukoScan on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät LeukoScania
3. Miten LeukoScania käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LeukoScanin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ LEUKOSCAN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Vasta-aine on kehon tuottama luonnollinen aine, joka sitoutuu vieraisiin aineisiin auttaen kehoa poistamaan ne. Kehonne tuottaa monia erilaisia vasta-aineita.

LeukoScan (sulesomabi) on vasta-aine, joka kiinnittyy leukosyyteiksi sanottujen verisolujen pintaan. Aine tuotetaan hiirissä ja se puhdistetaan niin, että sitä voidaan käyttää ihmisiin. Kun se yhdistetään radioaktiiviseen teknetium-isotooppiin ja ruiskutetaan laskimoon, se löytää epänormaalit valkosolukertymät ja kiinnittyy niihin. 1-8 tuntia aineen ruiskuttamisen jälkeen sinut asetetaan erikoispöydälle ja kuvataan standardin mukaisella isotooppikameralla. Tämä auttaa lääkärää tekemään diagnoosin ja arvioimaan sairauden laajuutta. Lääkäri tekee tutkimuksen erityisellä kuvantamiskameralla, joka paljastaa radioaktiiviset alueet ja näyttää tulehtuneet kohdat. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

LeukoScan-valmistetta käytetään pitkien luiden tulehdusten määrittämiseen. Lääkäri sekoittaa LeukoScanin radioaktiiviseen teknetium-isotooppiin ja ruiskuttaa aineen laskimoon. 1-8 tunnin kuluttua sinu asetetaan erikoispöydälle ja standardin mukaisella isotooppikameralla otetaan kuvia, joista nähdään tulehtuneet kohdat.

LeukoScan on vasta-ainefragmentti, joka yhdistetään radioaktiiviseen aineeseen nimeltä teknetium. LeukoScania käytetään tutkittaessa potilaita, joilla epäillään olevan luutulehdus (osteomyeliitti). Vasta-aine pystyy kiinnittymään tulehdusalueella olevien veren valkosolujen pintaan. Kun radioaktiivinen vasta-aine kiinnittyy valkosoluihin, lääkäri pystyy määrittämään tulehduksen sijainnin käyttäen erityistä kuvantamiskameraa, joka paljastaa radioaktiivisen alueen. Lääkäri voi myös määrittellä, miten laaja sairastunut alue on. Tämä auttaa lääkärää määrittelemään, onko luussa tulehdus ja päättämään käytettävästä hoidosta.

2. ENNEN KUIN KÄYTYT LEUKOSCANIA

Älä käytä LeukoScan 0,31 mg injektiokuiva-ainetta liuosta varten

- Jos tiedät olevasi allerginen (yliherkkä) sulesomabilille tai mille tahansa hiirestä peräisin olevalle valkuaisaineelle (proteiinille), kerroasiasta hoitavalle lääkärille. Sinulle ei tällöin anneta LeukoScania

Ole erityisen varovainen LeukoScanin suhteen

- LeukoScan voi aiheuttaa vakavan allergisen reaktion. Sen vuoksi lääkäri tarkkailee vointiasi huolellisesti jonkin aikaa lääkkeen antamisen jälkeen.
- Jos sinulle on aiemmin annettu LeukoScania tai jotain muuta hiiren vasta-aineesta valmistettua lääkettä, lääkäri ottaa sinusta verinäytteen ja varmistaa, ettei sinulle ole kehittynyt allergiaa.
- Jos LeukoScanista valmistettu liuos on värjäntynyt tai sisältää hiukkasia, sitä ei saa käyttää

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Mitään yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole toistaiseksi kuvattu. Kerro lääkärillesi, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

LeukoScanin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Ruoan ja juoman vaikutuksia ei ole tutkittu.

Raskaus ja imetys

Raskaus

- Sinulle ei anneta LeukoScania, jos olet raskaana.

Imetys

- Jos imetät, keskeytä imettäminen vähintään 24 tunniksi LeukoScanin antamisen jälkeen.

Radiofarmaseuttisten aineiden käyttö

- Radiofarmaseuttisia aineita saavat käyttää ainoastaan ammattitaitoiset henkilöt, joilla on viranomaisten antama asianmukainen lupa radionuklidien käyttöä ja käsittelyä varten.
- Tätä radiofarmaseuttista valmistetta saavat ottaa vastaan, käyttää ja annostella ainoastaan luvan omaavat henkilöt tarkoitukseen varatuissa hoitotiloissa. Valmisteen vastaanotto, varastointi, käyttö, hävitys ja hävittäminen on paikallisten, pätevien virallisten organisaatioiden säännösten ja/tai vaadittavien lupien alaista.
- Radiofarmaseuttisten aineiden valmistus on tehtävä tavalla, joka täyttää sekä säteilyturvallisuusvaatimukset että farmaseuttiset laatuvaatimukset. Huomioon on otettava asianmukaiset aseptiset varotoimet ja on noudatettava lääkevalmisteita koskevia hyviä valmistustapoja (Good Manufacturing Practices, GMP).
- Käytön jälkeen pakkaus on hävitettävä radioaktiivisena jätteenä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista autolla ajoon ja kykyyn käyttää koneita ei ole tehty.

Tärkeää tietoa LeukoScanin sisältämistä aineista

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN LEUKOSCANIA KÄYTETÄÄN

Annostus

Sinulle annetaan 0,25 mg:n kerta-annos LeukoScania. Annos sisältää radioaktiivista teknetium-isotooppia 740-1110 Mbq.

Antotapa ja -reitti

Lääkärivalmistaa 1,5 ml:n injektion (ruiskeen) LeukoScanista ja radioaktiivisesta teknetium-isotoopista. 0,25mg LeukoScania leimataan 740-1110 MBq:lla teknetiumia. Tämä aine ruiskutetaan laskimoon. Saamasi radioaktiivisuusannos on turvallinen, ja se poistuu elimistöstä noin 24 tunnissa.

Antokertojen määrä

LeukoScan valmistetaan vain yhtä injektiota varten. Jos lääkäripäätää antaa sinulle LeukoScania uudelleen viikkojen tai kuukausien kuluttua, verinäytteesi tutkitaan ensin jotta saadaan selville, oletko tullut allergiseksi LeukoScanille.

Jos otat enemmän LeukoScania kuin sinun pitäisi
Suurinta sallittua LeukoScan-annosta ei ole määritelty. Potilaille on annettu nelinkertainen annos LeukoScania sinulle annettavaan annokseen verrattuna, eivätkä he ole saaneet haittavaikutuksia. Jos LeukoScania annetaan yliannos, mikä on hyvin epätodennäköistä, imeytynyttä määrää voidaan pienentää antamalla nesteitä joko suun kautta tai laskimoon. Tällöin radioaktiivisen aineen erittyminen lisääntyy.

Jos lopetat LeukoScanin käytön

LeukoScan annetaan kerta-annoksena.

Jos sinulla on lisäkysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, LeukoScanin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Joitakin haittavaikutuksia on ilmoitettu, vaikkakaan ne eivät ole yleisiä. Niihin kuuluvat eosinofiilimisten valkosolujen määrän vähäinen kasvu (ilman mitään ilmeisiä oireita) ja ihottuma. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. LEUKOSCANIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Kestoaika ja säilytys

Kuiva-aine: 48 kuukautta. Säilytä jääkaapissa (2-8 °C). Ei saa jäätyä.

Valmistettu ja radioleimattu liuos: 4 tuntia. Säilytä alle 25 °C. Ei saa säilyttää jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Käytön jälkeen pakkaus pitää hävittää radioaktiivisena jätteenä.

6. MUUTA TIETOA

Mitä LeukoScan sisältää

Pakkaus ^{99m}Tc -leimatun LeukoScanin valmistukseen.

Pakkaus ei sisällä radioisotooppia.

Vaikuttava aine on sulesomabia

Jokainen 3 ml:n injektiopullo sisältää 0,31 mg sulesomabia (IMMU-MN3-muriini Fab'-SH antigranulosyytti-monoklonaalinen vasta-ainefragmentti).

Muut aineet ovat

Tinaklorididihydraatti

Natriumkloridi

Etikkahappo, väkevä (jäämiä)

Kloorivetyhappo (jäämiä)

Natriumkaliumtartraattitetrahydraatti

Natriumasetaattitrihydraatti

Sakkaroosi

Typpi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Yhteen injektiopulloon on pakattu 0,31 mg kylmäkuivattua LeukoScan monoklonaalista vasta-ainefragmenttia.

Tyyppi I lasia oleva injektiopullo on suljettu harmaalla butyylikumitulpalla, jossa on vihreä repäisykansi.

Pakkauskoko: yksi injektiopullo pahvikotelossa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Immunomedics GmbH

Otto-Römer-Str. 69

D-64293 Darmstadt

Saksa