

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LeukoScan 0,31 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trousse pour la préparation de LeukoScan marqué au ^{99m}Tc .

Chaque flacon de 3 ml contient 0,31 mg de sulesomab (IMMU-MN3 fragments Fab'-SH d'anticorps monoclonaux antigranulocytes murins), pour la préparation de LeukoScan marqué au ^{99m}Tc . La trousse n'inclut pas le radionucléide.

Excipients:

Saccharose (37,8 mg)

Pour une liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament radiopharmaceutique ne doit être utilisé que pour le diagnostic.

Le LeukoScan est indiqué pour la détermination scintigraphique de la localisation et l'étendue de l'infection ou de l'inflammation osseuse chez les patients suspectés d'ostéomyélite, y compris les patients diabétiques ayant des ulcères du pied.

LeukoScan n'a pas été utilisé pour le diagnostic de l'ostéomyélite en cas d'anémie à hématies falciformes.

4.2 Posologie et mode d'administration

La solution du radiopharmaceutique doit impérativement être administrée en injection intraveineuse. Le surplus de la préparation reconstituée doit être éliminé.

L'utilisation de LeukoScan n'est pas recommandée chez l'enfant.

Des études n'ont pas été effectuées chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. Il n'est probablement pas nécessaire de modifier l'activité injectée dans pareils cas, du fait de la faible quantité de protéines et à la courte demi-vie du ^{99m}Tc .

Cet agent radiopharmaceutique ne peut être réceptionné, utilisé et administré que par des personnes autorisées, dans un service clinique agréé. Sa réception, sa conservation, son utilisation, son transfert et son élimination sont soumis aux réglementations en vigueur et/ou à la possession d'une autorisation des autorités officielles locales compétentes. Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés par l'utilisateur de manière à satisfaire aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Il convient de respecter les précautions d'asepsie appropriées, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication des spécialités pharmaceutiques.

Immédiatement avant utilisation, le contenu du flacon permet de reconstituer le LeukoScan-(99mTc) à partir du produit non marqué. Le contenu du flacon non reconstitué avant le marquage ne doit pas être administré aux patients.

Pour les instructions de préparation, voir section 6.6.

En cas d'administration répétée, voir section 4.4.7.

4.3 Contre-indications

Patients ayant une hypersensibilité ou une allergie connue aux protéines de souris.

Grossesse.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

LeukoScan n'a pas été validé chez les jeunes de moins de 21 ans. Il ne convient de n'administrer le LeukoScan à des jeunes patients qu'après la prise en compte des risques et avantages éventuels.

Protocole d'acquisition recommandé

L'immunoscintigraphie doit être réalisée entre une et huit heures après l'injection.

Il n'y a pas de différence essentielle dans la mise en évidence de la présence ou de l'absence de l'ostéomyélite entre la période de 1 à 2 heures et la période de 5 à 8 heures après l'injection. Cela suggère que l'image peut être acquise n'importe quand entre 1 et 8 heures après l'injection (à déterminer par le service de médecine nucléaire et le patient).

La scintigraphie planaire sous les différentes incidences nécessaires à la visualisation correcte de la zone explorée doit être effectuée de 1 à 8 heures après injection avec au moins 500 Kilocoups par image ou 10 minutes par incidence. Cette acquisition est habituellement réalisée selon une matrice d'au moins 128x128.

La tomographie d'émission mono-photonique (TEMP) peut être également réalisée, elle aide à distinguer l'ostéomyélite de l'infection des tissus mous. Les paramètres recommandés pour cette TEMP sont les suivants : 60 projections en mode pas à pas sur 360°, 30 secondes par image selon une matrice 64 x 64. Le traitement des données doit comprendre la rétro projection filtrée et la reconstruction en trois plan (transversal, frontal et sagittal).

Interprétation des images

Lorsque la scintigraphie osseuse est positive et que la scintigraphie à LeukoScan est négative, l'infection est peu probable.

Lorsque la scintigraphie osseuse est négative, la scintigraphie à LeukoScan sera rarement positive et peut donc correspondre à une ostéomyélite débutante.

Hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques et d'autres réactions d'hypersensibilité peuvent survenir lorsque des protéines de souris sont administrées au patient. Un service de réanimation et un personnel compétent doivent être immédiatement disponibles en cas d'effets secondaires graves.

Anticorps humains anti-souris (HAMA)

Des essais cliniques sur plus de 350 patients n'ont pas permis d'observer l'apparition d'anticorps humains anti-souris (HAMA) ni d'augmentation des HAMA chez les patients présentant des HAMA pré-existants.

Les patients ayant précédemment reçu des produits à base d'anticorps monoclonaux de souris sont plus susceptibles de développer des HAMA. Chez les patients présentant des HAMA pré-existants, la fréquence des réactions d'hypersensibilité peut être plus élevée et l'efficacité de la détection de l'infection s'en trouve alors réduite.

Administration répétée

Jusqu'à présent, les données sur les réactions en cas d'administration répétée sont limitées. La répétition de l'administration ne doit être envisagée que chez les patients dont le sérum desquels il n'a pas été mis en évidence d'élévation des anticorps humains anti-souris (HAMA) avec le test approprié. La dose totale d'irradiation reçue par le patient doit également être prise en compte.

Le taux des HAMA doit être déterminé avant de répéter l'administration de LeukoScan.

Hémoglobinurie nocturne paroxystique

Il n'est pas probable que LeukoScan se lie aux leucocytes chez les patients atteints d'hémoglobinurie nocturne paroxystique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude n'a été réalisée à ce sujet, mais aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée à ce jour, y compris chez les patients recevant des antibiotiques.

4.6 Grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques chez la femme en âge de procréer, il faut se préoccuper d'une éventuelle grossesse. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute, il est important que l'exposition aux rayonnements ionisants soit réduite au minimum et adaptée aux informations cliniques que l'on souhaite obtenir. D'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants doivent alors être envisagées.

Grossesse

LeukoScan est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Une technique d'imagerie nucléaire utilisée chez une femme enceinte entraîne également une irradiation du fœtus. LeukoScan est contre-indiqué pendant la grossesse. L'administration de 750 MBq de LeukoScan délivre une dose estimée à environ 4,1 mGy à l'embryon ou au fœtus au stade initial.

Allaitement

Avant d'administrer un radiopharmaceutique à une femme en période d'allaitement, il est nécessaire d'envisager la possibilité de réaliser l'examen après la fin de l'allaitement ou bien de se demander si le choix du radiopharmaceutique est le plus approprié en se souvenant que le radionucléide passe dans le lait. Si l'administration ne peut être évitée, il faut interrompre l'allaitement et le lait recueilli éliminé. L'allaitement peut être repris dès que la radioactivité présente dans le lait ne risque plus d'entraîner pour l'enfant une dose d'irradiation supérieure à 1 mSv. Etant donné la brève demi-vie du ^{99m}Tc (6

heures), on peut s'attendre à une dose de moins de 1 mSv dans le lait maternel, 24 h après l'administration de LeukoScan-(99mTc).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur des effets éventuels de LeukoScan sur la capacité à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8 Effets indésirables

Les rares effets indésirables mineurs et régressant spontanément suivants ont été signalés lors d'essais cliniques et pouvant être pour le moins imputés au LeukoScan : éosinophilie (3), urticaire facial (1). Tous ces effets ont été considérés comme bénins et n'ont pas entraîné de séquelles.

Actuellement l'expérience post-marketing se base sur plus de 70 000 flacons vendus, avec deux rapports de réactions allergiques limitées.

1. Des réductions statistiquement significatives de la concentration des leucocytes furent observées dans les études contrôlées 24 heures après l'injection, d'une valeur moyenne de 8,9 à une valeur moyenne de 8,0 ($\times 10^3/\text{mm}^3$), mais restèrent dans les limites de la normale et retournèrent à leurs valeurs antérieures à l'injection avant le contrôle suivant, au bout de 10 jours. Au contraire, chez les patients non infectés, des augmentations passagères de leucocytes ont été observées 24 heures après l'administration de LeukoScan. Le taux d'éosinophiles a augmenté de 2,7% avant l'injection à 2,9% 24 heures après l'injection, et à 3,9% dix jours après, bien que ces augmentations soient statistiquement significatives, les auteurs des investigations ont jugé que ces augmentations n'avait pas de conséquence clinique pour chaque patient pris individuellement.

On ne sait pas si les changements survenus dans le taux des leucocytes ou des éosinophiles, bien qu'insignifiants du point de vue clinique, sont dus à un effet passager sur la fonction des leucocytes. Si tel est le cas, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats du laboratoire clinique sur le(s) mécanisme(s) sous-jacent(s) responsable(s). Toutefois, les tests des fonctions granulocyte *in vitro* n'ont pas montré de modification significative lors de l'addition du sulesomab.

In vitro, une présence positive de lymphocytes jusqu'à 2 à 6% a été montrée. L'effet sur la fonction lymphocytaire n'a pas été déterminé.

2. HAMA:
Aucune induction d'anti-corps humains anti-souris (HAMA) réagissant avec le fragment n'a été constatée chez les patients auxquels on a administré LeukoScan.
3. Pour tout patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par le bénéfice attendu. La radioactivité administrée doit être telle que la dose de radiation absorbée qui en découle soit aussi faible que possible, en gardant à l'esprit la nécessité d'obtenir l'information diagnostique escomptée. L'exposition aux rayonnements ionisants peut induire des cancers ou le développement d'anomalies héréditaires. L'expérience actuelle montre que pour les examens diagnostiques de médecine nucléaire, la fréquence des effets indésirables est très faible en raison des faibles doses administrées.
4. Pour la plupart des examens diagnostiques de médecine nucléaire, la dose efficace est inférieure à 20 mSv. Des doses plus élevées peuvent se justifier dans certaines circonstances cliniques.

4.9 Surdosage

La quantité maximum de LeukoScan-(99mTc) pouvant être administrée en toute sécurité n'a pas été déterminée. Dans les essais cliniques, des doses simples de 1,0 mg de LeukoScan marquées avec 900

± 200 MBq de ^{99m}Tc ont été administrées à 11 patients ayant divers types d'infections et aucun effet indésirable n'est apparu à cette dose.

Dans l'hypothèse, improbable, d'un surdosage en radioactivité avec LeukoScan- (^{99m}Tc) , on peut réduire la dose absorbée par le patient en augmentant l'apport oral ou intraveineux de liquides afin de favoriser l'excrétion du radiotracteur.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: diagnostic radiopharmaceutique. Code ATC V04D.

Aux concentrations et aux activités utilisées pour les examens de diagnostic, LeukoScan n'exerce aucun effet pharmacodynamique.

L'anticorps (IMMU-MN3) reconnaît une structure antigénique commune à une glycoprotéine de surface (NCA-90) de granulocytes et au marqueur tumoral qu'est l'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE).

Dans une étude non contrôlée d'un groupe unique de 53 patients atteints d'infections aiguës ou chroniques d'origine ou d'étendue inconnue, des doses de LeukoScan de 0,1 mg à 1,0 mg ont été étudiées. Il n'y eut aucun effet dose-réponse pour juger de l'efficacité (sensibilité ou spécificité) sur les doses d'anticorps allant de 0,1 mg à 1,0 mg.

Des études *in vitro* ont révélé que LeukoScan n'a aucun effet sur l'augmentation ou la baisse de la concentration des granulocyte, mais la liaison du LeukoScan paraît plus importante sur les granulocytes activés que sur les granulocytes non activés.

Deux essais cliniques contrôlés totalisant 175 patients, ont permis d'établir la sensibilité (88,2%) la spécificité (66,6%) l'exactitude (76,6%) ainsi que la valeur prédictive négative (85,5%) de la scintigraphie à LeukoScan pour affirmer la présence et la topographie d'une ostéomyélite.

Pour un sous-groupe de patients chez qui LeukoScan a été directement comparé à la scintigraphie aux leucocytes marqués à l' ^{111}In (parfois à l'HMPAO- ^{99m}Tc), LeukoScan a montré une augmentation statistiquement satisfaisante de la sensibilité par rapport aux résultats de l'examen réalisé avec les leucocytes marqués (87,7% contre 72,6%, $p = 0,003$ par le Test McNemar), sans baisse perceptible de spécificité comparée à l'examen réalisé avec les leucocytes marqués (67,1% contre 69,4%).

Les résultats cliniques indiquent que dans les différentes formes d'ostéomyélite, LeukoScan est capable de montrer des résultats différents. Le produit est plus sensible (93,9% contre 80,6%), mais moins spécifique (51,6% contre 72,9%) chez les patients diabétiques ayant des ulcères de pied que chez les patients présentant des infections des os longs. Cependant il existe une exactitude diagnostique équivalente dans ces deux indications (77,5% contre 75,8%). Cette différence s'explique en raison d'un tableau anatomopathologique et physiopathologique plus complexe de l'ostéomyélite dans le pied diabétique, celui-ci rend plus difficile la distinction entre l'infection de l'os et celle des tissus mous par rapport à l'ostéomyélite des os longs.

Une évaluation de l'impact clinique potentiel de LeukoScan a montré que LeukoScan pourrait modifier la conduite à tenir chez 50,2% ou améliorer l'efficacité thérapeutique dans 43,4% des 175 patients examinés chez qui l'on suspecte l'ostéomyélite. Chez 49,7% des patients, LeukoScan a apporté un bénéfice clinique qui ne pouvait être obtenu par d'autres méthodes d'imagerie diagnostique, dans 70,3 % le diagnostic a pu être affirmé seulement par LeukoScan. Ces bénéfices étaient également accompagnés d'une réduction substantielle (85,4%) du nombre des patients nécessitant d'autres procédures d'imagerie diagnostique.

LeukoScan interagit avec l'ACE (Antigène Carcino Embryonnaire), il faut tenir compte du fait qu'il peut présenter une interaction avec les tumeurs produisant de l'ACE.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études pharmacocinétiques ont été effectuées après l'administration intraveineuse du produit. Une heure après l'injection, la concentration sanguine était de 34 % de sa valeur initiale, de 17 % cinq heures après et de 7 % au bout de 24 heures. La demi-vie de distribution est d'environ une heure et demie. L'élimination se fait essentiellement par voie rénale, 41% du radiotracer est excrété dans les 24 premières heures suivant l'administration.

5.3 Données de sécurité préclinique

Seules des études partielles ont été effectuées en utilisant le produit marqué ou non marqué. Ces études n'ont révélé aucun effet remarquable. Toutefois, aucune étude n'a montré d'effets potentiels génotoxiques ou cancérogènes de LeukoScan, ni même d'effets toxiques sur l'activité de reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure stanneux, di-hydraté	Chlorure de sodium
Acide acétique, glacial (Trace)	Acide chlorhydrique (dose minimale)
Tartrate de sodium et de potassium, tétra-hydraté	Acétate de sodium, tri-hydraté
Saccharose	Alcool

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés en 6.6. ou 12.

6.3 Durée de conservation

La trousse: 48 mois

Le matériel reconstitué et marqué: 4 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver (au réfrigérateur) à une température entre 2° et 8°C. Ne pas congeler.

Matériel reconstitué et marqué: ne pas conserver à une température au-dessus de 25° C. Ne pas conserver au réfrigérateur ou au congélateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon de 0,31 mg de fragments d'anticorps monoclonaux LeukoScan lyophilisés.

Le flacon de verre type 1 est fermé à l'aide d'un bouchon en caoutchouc butyle gris avec un sceau vert

Contenu par carton : un flacon.

6.6 Précautions spéciales pour l'élimination et manipulations

Lire attentivement toutes les instructions avant de commencer la préparation.

LeukoScan est un composé lyophilisé et stérile, contenant 0,31 mg de sulesomab par flacon, incluant 0,22 mg de chlorure stanneux déshydraté, 3,2 mg de tartrate de potassium tétra-hydraté, 7,4 mg de tartrate de sodium tri-hydraté, 5,5 mg de chlorure de sodium, acide acétique glacial (trace), acide chlorhydrique (trace). Le radiopharmaceutique pour l'imagerie, LeukoScan technétium-99m [sulesomab technétium-99m] est formé lors de la reconstitution du contenu du flacon de LeukoScan avec 0,5 mL de chlorure de sodium pour injection suivi de l'ajout de 1100 MBq de pertechnétate de sodium-(99mTc) dans 1mL de chlorure de sodium pour injection. La solution résultante a un pH compris entre 4,5 et 5,5 et ne doit être utilisée qu'en injection intraveineuse.

Les agents radiopharmaceutiques doivent être préparés par l'utilisateur de manière à satisfaire aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions particulières d'asepsie doivent être prises, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication des spécialités pharmaceutiques.

Les agents radiopharmaceutiques doivent être manipulés en portant des gants en caoutchouc imperméables à la radioactivité et une protection adéquate selon les règles d'asepsie. Après reconstitution, les radiopharmaceutiques non utilisés et flacons doivent être traités comme des déchets radioactifs et être éliminés conformément aux réglementations officielles en vigueur.

Tout les produits non utilisés et les déchets doivent être éliminés conformément aux réglementations locales officielles en vigueur.

Mode de préparation

1. Préparez 900±200 MBq de solution de pertechnétate de sodium (99mTc) fraîchement diluée (dans les dernières 24 heures), proposée par les différents producteurs. En utilisant une solution saline, portez le volume final de solution diluée à 1.0 ml
2. Nettoyez le bouchon en caoutchouc de chaque flacon à l'alcool. Pour la reconstitution de la solution lyophilisée, injecter avec une seringue stérile 0,50 mL de solution saline dans le flacon de 3-mL de LeukoScan fermé.
3. Agitez en tournant le flacon durant environ 30 secondes pour une bonne dissolution. Le marquage automatique devrait avoir lieu immédiatement après la reconstitution du produit.
4. Ajoutez la solution diluée de 1,0 ml dans le flacon fermé, agitez et laissez la réaction de marquage se dérouler pendant au moins dix minutes. Le volume total dans le flacon est maintenant de 1,5 ml
5. En vous basant sur l'activité mesurée à l'activimètre, retirer une quantité suffisante du produit pour obtenir l'activité désirée (750 à 1100 MBq de ^{99m}Tc, se reporter à la section Posologie et Administration) LeukoScan-(99mTc) peut être utilisé au bout de dix minutes et doit être utilisé au plus tard quatre heures après sa préparation. LeukoScan-(99mTc) peut être conservé à température ambiante et ne doit pas être conservé au réfrigérateur après sa préparation.
6. Avant administration, la solution doit être contrôlée visuellement pour y déceler la présence de particules ou une éventuelle décoloration. Dans l'une ou l'autre de ces circonstances le produit doit être éliminé. Puis le contrôle de qualité doit être effectué (voir section 12).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/032/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation: 14 février 1997

Date de la dernière mise à jour: 20.05.2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation de la dernière variation ou transfert : MM/AAAA

11. DOSIMETRIE

Pour ce médicament, l'équivalent de dose efficace résultant d'une activité administrée de 750 MBq est de 7,7 mSv pour un individu de 70 kg.

Le technétium (99mTc) se désintègre avec émission d'un rayonnement gamma d'énergie de 140 keV et une demi-vie de 6 heures en technétium (99mTc) qui peut être considéré comme quasi-stable.

L'estimation des doses d'irradiation d'un patient adulte moyen (70 kg) lors d'une administration par injection intraveineuse de LeukoScan marqué avec 750 MBq de technétium-99m sont fournies dans le tableau 1. Ces doses sont estimées en prenant en compte un intervalle de miction de deux heures. Les valeurs ont été calculées suivant la Medical Internal Radiation Dosimetry

Tableau

Dosimétrie normale par organe chez un patient adulte moyen (70 kg) recevant une dose par injection intraveineuse de LeukoScan marqué avec 750 MBq de Technetium-99m (dose estimée sur 13 sujets, 26 administrations) LeukoScan (99mTc)	
Organe	Dose moyenne $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$

Reins	44,9
Paroi vessie urinaire	21,5
Rate	15,7
Paroi cardiaque	11,8
Poumons	10,0
Foie	9,0
Surface osseuse	8,0
Glande surrénale	7,2
Moelle rouge	7,1
Pancréas	6,8
Thyroïde	6,7
Paroi vésicule biliaire	6,2
Utérus	5,9
Ovaires	4,9
Intestin grêle	4,8
Estomac	4,8
Paroi gros intestin supérieur	4,7
Paroi gros intestin inférieur	4,7
Thymus	4,5
Corps entier	4,2
Muscle	3,5
Testicules	3,0
Seins	2,8
Cerveau	2,4
Epiderme	2,1
Dose équivalente*	10,3
Dose effective*	8,0

*La dose équivalente et la dose effective sont en unités de $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Contrôle de qualité

Le LeukoScan est reconstitué avec 0,5 ml de chlorure de sodium isotonique pour injection. Suivant la reconstitution, 1 ml de pertechnétate de sodium- (99mTc) est ajouté.

La dose recommandée pour les adultes est de 0,25 mg de fragments Fab' marqués avec 900 ± 200 MBq de pertechnétate-technetium99m (approximativement 1,2 mL).

Après marquage de l'anticorps, diluer un échantillon de 10 μL avec 1,5 mL de solution saline. Immédiatement après, déterminer la pureté radiochimique par chromatographie instantanée en couche mince sur support en fibres de verre imprégnées de gel de silice de 1 x 9 cm en utilisant comme solvant l'acétone. Lorsque le front du solvant est à moins de 1 cm de l'extrémité de la bande, la retirer, la couper en deux parties égales et placer chaque moitié dans un tube de verre. Compter chacun des tubes dans un compteur à scintillation, un activimètre ou encore à l'aide d'un lecteur de radio chromatogrammes.

Calculer le pourcentage de technétium libre comme suit :

$$\% \text{ de technétium libre} = \frac{\text{Activité dans la partie supérieure de la bande}}{\text{Activité totale}} \times 100$$

Le produit marqué ne doit pas contenir plus de 10 % de technétium libre.

Après usage, le produit non utilisé et les déchets matériels doivent être éliminés comme déchets radioactifs avec les dispositions réglementaires locales.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE PHARMACOLOGIQUE ACTIVE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES QUE DOIT SATISFAIRE LE TITULAIRE DE LA MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE BIOLOGIQUE ACTIVE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance biologique active

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Immunomedics GmbH
Otto-Roehm-Str. 69
D-64293 Darmstadt
Allemagne

B. CONDITIONS DE LA MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS DES RESTRICTIONS AU REGARD DE LA DELIVRANCE ET DE L'UTILISATION, IMPOSEES AU TITULAIRE DE LA MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale

- **AUTRES CONDITIONS**

Pas applicable

C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES QUE DOIT SATISFAIRE LE TITULAIRE DE LA MISE SUR LE MARCHE

Pas applicable

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETTAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

(ETIQUETTE DE L'EMBALLAGE)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LeukoScan, 0,31 mg poudre pour solution injectable
sulesomab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Un flacon contient 0,31 mg de sulesomab

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chaque flacon contient du chlorure stanneux, chlorure de sodium, tartrate de sodium et de potassium, acétate de sodium, saccharose, azote.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable
0,31 mg sulesomab

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Utilisation en injection intraveineuse

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT
ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Gardez hors de portée et de la vue des enfants.

7. AUTRES MISES EN GARDE SPECIALE, SI NECESSAIRE

Pour le diagnostic seulement.

Après le mélange avec le Tc, le produit restant doit être éliminé comme déchets radioactifs en accord avec les règles locales.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conservez au réfrigérateur (2°C-8°C). Ne pas congeler.

**PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS
NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL
Y A LIEU**

Après utilisation, le contenant doit être éliminé comme un déchet radioactif.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**

Immunomedics GmbH
Otto-Roehm-Str. 69
D-64293 Darmstadt
Allemagne
Telephone: +49-6151- 66 715 66
Fax: +49-6151-66 715 77

12. NUMERO D' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/032/001

13. NUMERO DU LOT

Lot #

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INSTRUCTION D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS
CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

(ETIQUETTE DU FLACON)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

LeukoScan, 0,31 mg poudre pour solution injectable
0.31 mg de sulesomab lyophilisé, du chlorure stanneux et des stabilisateurs
Pour usage en injection intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour usage en injection intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

4. NUMERO DE LOT

Lot #

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Contient 0.31 mg de sulesomab lyophilisé, du chlorure stanneux et des stabilisateurs.

6. AUTRES

Réhydratée avec le pertechnétate de sodium-(99mTc) non pyrogène, stérile.

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR
LeukoScan (0,31g de poudre pour solution injectable)
(sulesomab)

Veillez lire attentivement cette notice attentivement avant d'utiliser ce médicament.

- Garder cette notice. Vous pourriez en avoir besoin pour la lire à nouveau.
- Elle ne contient pas toutes les informations sur le médicament dont vous pourriez avoir besoin, aussi reportez-vous au résumé des caractéristiques du produit ou renseignez-vous auprès des médecins ou des infirmières si vous avez des questions à poser. Cette notice ne concerne que LeukoScan.
- Si vous avez plus de questions à poser, consultez votre médecin.
- Si un des effets secondaires devient sérieux ou si vous notez un effet secondaire non mentionnés sur la notice, informez votre médecin.

Dans cette notice:

- 1. Pourquoi LeukoScan est indiqué?**
- 2. Avant d'utiliser LeukoScan**
- 3. Comment utiliser LeukoScan?**
- 4. Effets secondaires possibles**
- 5. La conservation de LeukoScan**
- 6. Informations complémentaires**

1. QU'EST CE QUE X LEUKOSCAN, ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Un anticorps est une substance naturelle qui est produite par l'organisme et se lie aux substances étrangères pour mieux les éliminer de votre corps. Vous produisez de nombreux types différents d'anticorps.

LeukoScan (sulesomab) est un type spécial d'anticorps qui se lie à la surface de certaines cellules sanguines appelées leucocytes. Il est produit chez la souris et purifié de manière à pouvoir être utilisé chez l'homme. Lorsqu'il est combiné au technétium, isotope radioactif, puis injecté dans vos veines, il se fixe sur une accumulation anormale de globules blancs qui signe l'infection. Une à huit heures après l'injection, vous serez placé sur une table d'examen et des images seront réalisées à l'aide d'une gamma-caméra. Ceci aide votre médecin à établir un diagnostic d'infection et à préciser l'étendue de celle-ci. Pour ce faire, le médecin utilise une gamma-caméra qui montre les zones de fixation intense de radioactivité correspondant à l'endroit où est localisée l'infection. Ce médicament est utilisé seulement pour le diagnostic.

LeukoScan sert à détecter dans l'organisme la présence d'infection dans les os longs. Peu de temps après son marquage par le technétium, isotope radioactif, LeukoScan sera injecté dans une de vos veines. Une à huit heures plus tard, vous serez placé sur une table d'examen et des images seront prises à l'aide d'une gamma-caméra pour localiser les infections.

LeukoScan est un fragment d'anticorps qui est lié à une substance radioactive connue sous le nom de technétium. Le LeukoScan est utilisé chez les patients suspectés d'être atteints d'une infection osseuse appelée ostéomyélite. L'anticorps est capable de se lier à la surface de globules blancs qui s'infiltrent dans la zone infectée. Lorsque l'anticorps radioactif se lie au globule blanc, votre médecin peut alors localiser l'infection en ayant recours à une gamma-caméra qui révèle des zones de radioactivité. Le médecin peut également évaluer l'étendue de la maladie. Ceci aidera votre médecin à déterminer s'il y a infection de l'os et le type de traitement à utiliser.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER LEUKOSCAN

N'utiliser jamais LeukoScan 0,31 mg poudre pour solution injectable

- Si vous savez que vous êtes allergique (hypersensibilité) au LeukoScan ou à une protéine de souris, avertissez votre médecin. Dans ce cas, le LeukoScan ne doit pas vous être administré.

Faites attention avec LeukoScan

- Il est possible qu'une forte réaction allergique survienne après l'injection du LeukoScan. Par conséquent, votre médecin doit vous surveiller attentivement pendant une brève période de temps suivant l'administration du produit.
- Si vous avez déjà reçu du LeukoScan ou un autre produit fait à partir d'anticorps de souris, votre médecin prélèvera un échantillon de sang pour le tester afin d'être sûr que vous n'avez pas développé une allergie à ces produits.
- Si une solution de LeukoScan apparaît décolorée ou contient des particules, elle ne sera pas utilisée.

Utilisation d'autres médicaments

Aucune intraction avec d'autres médicaments n'a été décrite à ce jour.

Adressez vous à votre médecin si vous avez pris récemment un médicament, incluant les médicaments sans prescription.

Aliments et boissons

Aucune étude sur les interactions entre LeukoScan et les aliments qu'ils soient solides ou liquides n'a été menée.

Grossesse et allaitement

Grossesse

- Vous ne devez pas recevoir LeukoScan si vous êtes enceinte.

Allaitement

- Si vous allaitez, vous devez interrompre votre allaitement pendant au moins 24 heures après avoir reçu LeukoScan.

L'usage de produits radiopharmaceutiques

- Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par du personnel possédant une autorisation des autorités officielles compétentes pour l'utilisation et la manipulation des radionucléides.
- Cet agent radiopharmaceutique ne peut être réceptionné, utilisé ou administré que par des personnes autorisées dans un service de Médecine Nucléaire agréé. Leur réception, conservation, utilisation, transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et/ ou à la possession d'une autorisation des autorités officielles locales compétentes.
- Les agents radiopharmaceutiques doivent être préparés par l'utilisateur de manière à satisfaire aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutiques. Il convient de respecter les précautions d'asepsie appropriées conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication des spécialités pharmaceutiques.
- Après usage, la trousse doit être éliminée comme un déchet radioactif.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets éventuels de LeukoScan sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Informations importantes concernant certains composants de LeukoScan

Si vous savez que vous avez une intolérance à certains sucres, informez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT UTILISER LEUKOSCAN?

Posologie:

Vous recevrez une seule dose d'environ 0,25 mg de LeukoScan avec du technétium, isotope radioactif, dans une activité variant entre 740 et 1100 MBq.

Mode et voie d'administration

Votre médecin préparera LeukoScan et le technétium, isotope radioactif, dans un volume de 1,5 mL. 0,25 mg de LeukoScan est marqué à l'aide de 750 à 1100 MBq de technétium. Cette substance sera ensuite injectée dans une de vos veines. Cette dose de radioactivité est sans danger et aura disparu de l'organisme au bout de 24 heures environ.

Fréquence d'administration

LeukoScan est préparé pour une injection unique. Si votre médecin décide de répéter l'administration après quelques semaines ou quelques mois, une analyse de sang doit d'abord être effectuée pour s'assurer que vous n'avez pas développé une allergie au LeukoScan.

Si vous avez utilisé plus de LeukoScan, vous n'auriez dû

La quantité maximale de LeukoScan pouvant être administrée n'a pas été déterminée. Certains patients ont reçu quatre fois la dose qui doit vous être administrée sans manifestation d'effets secondaires. Dans l'hypothèse, improbable, d'un surdosage en radioactivité avec LeukoScan, on peut réduire la dose absorbée par le patient en augmentant l'apport oral ou intraveineux de liquides afin de favoriser l'excrétion du produit marqué.

Si vous arrêtez d'utiliser LeukoScan ?

LeukoScan est préparée pour une injection unique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, adressez vous à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, LeukoScan peut causer des effets secondaires, mais tous ne les présentent pas.

Certains effets secondaires, bien que rares, ont été signalés. Il s'agit soit d'une petite augmentation du nombre de certains globules blancs appelés éosinophiles (mais sans aucun symptôme apparent) ou d'une éruption cutané.

Si un effet secondaire devient sérieux, ou si vous observez un effet secondaire non mentionné dans cette notice, avertissez votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER LEUKOSCAN

Garder le hors d'atteinte et de la vue des enfants

Date d'expiration et conditions de conservation

La trousse: 48 mois. Conserver (au réfrigérateur) à une température entre 2° et 8°C. Ne pas congeler.
Matériel reconstitué et marqué: 4 heures. Ne pas conserver à une température au-dessus de 25°. Ne pas conserver au réfrigérateur ou au congélateur

Après utilisation, le contenant doit être éliminé comme un déchet radioactif.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient LeukoScan

Trousse pour la préparation du LeukoScan marqué au ^{99m}Tc
La trousse ne contient pas de radionucléide.

La substance active est: sulesomab
Chaque flacon contient 0,31 mg de sulesomab (IMMU-MN3 fragments Fab'-SH d'anti-corps monoclonaux antigranulocytes murins).

Les autres composants sont

Chlorure Stanneux, di-hydraté	Chlorure de Sodium
Acide Acétique Glacial (trace)	Acide hydrochlorique (Trace)
Tartrate de Sodium et Potassium, Tétrahydraté	Acétate de Sodium, Tri-hydraté
Saccharose	Azote

Qu'est-ce que LeukoScan et contenu de l'emballage extérieur

Poudre pour solution injectable

Un flacon préparé contient 0,31 mg de LeukoScan (fragments d'anticorps monoclonaux).
Le flacon en verre de Type I est fermé à l'aide d'un bouchon en caoutchouc butyle gris avec un sceau vert
Taille de la trousse: Un flacon par carton

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

ImmunoMedics GmbH
Otto-Rohm-Str. 69
D-64293 Darmstadt
Allemagne