

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

LeukoScan 0,31 mg, prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Komplet za pripremu ^{99m}Tc -obilježenog LeukoScana.

Bočica od 3 ml sadrži 0,31 mg sulesomaba (fragmente IMMU-MN3 mišjeg Fab'-SH antigranulocitnog monoklonskog protutijela) za pripremu ^{99m}Tc -obilježenog LeukoScana. Komplet ne sadrži radioizotop.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Saharoza (37,8 mg)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

LeukoScan je indiciran pri dijagnostičkim slikovnim metodama radi utvrđivanja lokacije i proširenosti infekcije/upale u kostima u bolesnika kod kojih se sumnja na postojanje osteomijelitisa, uključujući bolesnike s dijabetičkim ulkusom stopala.

LeukoScan još nije bio primjenjivan u dijagnosticiranju osteomijelitisa u bolesnika s anemijom srpastih stanica.

4.2 Doziranje i način primjene

Radioaktivno obilježena otopina primjenjuje se u obliku intravenske injekcije. Nakon injiciranja, sva preostala količina rekonstituirane otopine mora se baciti.

LeukoScan se ne preporučuje za primjenu u djece.

Farmakološka ispitivanja na bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre nisu provedena. Međutim, zbog male doze primijenjenog proteina i kratkog poluživota ^{99m}Tc , prilagođavanje doze u ovih bolesnika vjerojatno nije potrebno.

Radiofarmaceutike smije primjenjivati samo kvalificirano osoblje koje ima službeno odobrenje nadležnih tijela za primjenu i rukovanje radionuklidima.

Radiofarmaceutik smiju preuzeti, koristiti i primijeniti samo za to ovlaštene osobe u za to namijenjenim kliničkim uvjetima. Njegovo preuzimanje, čuvanje, korištenje, premještanje i zbrinjavanje regulirano je propisima i/ili odgovarajućim dozvolama koje izdaju nacionalna nadležna službena tijela.

Neposredno prije primjene sadržaj bočice se rekonstituira u radioizotopom neobilježenom obliku radi pripreme LeukoScana [^{99m}Tc]. Nerekonstituirani sadržaj bočice prije njegovog obilježavanja radioizotopom ne smije se izravno primijeniti bolesniku.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Za ponovnu primjenu vidjeti dio 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, mišje proteine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost primjene i dijagnostička pouzdanost u osoba mlađih od 71 godine još nisu ustanovljene. Primjena LeukoScana u mlađih osoba smije se provesti samo nakon procjene mogućeg rizika i koristi za pojedinu osobu.

Preporučeni protokol snimanja

Imunoscintigrafija mora se učiniti jedan do osam sati nakon injiciranja.

Nije bilo bitne razlike u utvrđivanju postojanja ili nepostojanja osteomijelitisa između vremenskih točki 1-2 sata i 5-8 sati nakon injiciranja. To upućuje da se snimanje može obaviti bilo kada između jednog i osam sati nakon injiciranja (prema raspodjeli u odjelu za nuklearnu medicinu i bolesnika).

Potrebno je učiniti planarno snimanje u svim prikazima potrebnim radi odgovarajuće vizualizacije zahvaćenog područja 1-8 sati nakon injekcije s najmanje 500 000 detektorom registriranih fotona ili 10 minuta po prikazu. Preporučuje se dobivanje snimaka u analognom i/ili digitalnom word-modusu i s matricom najmanje 128 x 128.

Snimanje pomoću kompjuterizirane tomografije emisijom jednog fotona (engl. Single photon emission computed tomography - SPECT) također se može izvesti i može pomoći u razlikovanju osteomijelitisa od infekcije mekih tkiva. Preporučeni parametri za dobivanje snimaka pomoću SPECT-a: 60 projekcija u 360° tehnika "step-and-shoot", 30 sekundi po prikazu u matrici najmanje 64 x 64. Preporučuje se obrada podataka filtriranim unazadnim projiciranjem i rekonstrukcijom u tri ravnine (transaksijalna, koronalna i sagitalna).

Interpretacija snimaka

Ako je nalaz scintigrafije kosti pozitivan, a nalaz dobiven snimanjem uz pomoć LeukoScana negativan, infekcija nije vjerojatna.

Ako je nalaz scintigrafije kosti negativan, nalaz dobiven snimanjem uz pomoć LeukoScana rijetko kada će biti pozitivan i to može ukazivati na rani stadij osteomijelitisa.

Preosjetljivost

Anafilaktička i druge reakcije preosjetljivosti moguće su svaki puta kada se materijal dobiven iz proteina miša primjenjuje bolesnicima. Odgovarajuća oprema za kardiopulmonalnu resuscitaciju i educirano osoblje mora biti odmah dostupno u slučaju neželjene reakcije.

Ljudsko anti-mišje protutijelo (Human Anti-mouse Antibody - HAMA)

U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala preko 350 bolesnika nije primijećena indukcija humanog anti-mišjeg protutijela (HAMA) na fragmente protutijela, niti je primijećen porast razine HAMA u bolesnika kod kojih su već postojala HAMA.

Za bolesnike koji su ranije primili lijekove koji sadrže mišja monoklonska protutijela, vjerojatnije je da će imati HAMA. U osoba s HAMA može biti veća mogućnost pojave reakcija preosjetljivosti i smanje učinkovitosti na snimkama.

Ponovna primjena

Za sada, podaci o sigurnosti ponovne primjene su ograničeni. Ponovna primjena treba se razmotriti samo u bolesnika kod kojih je pretraga seruma na fragmente negativna na porast ljudskog anti-mišjeg protutijela (HAMA). U obzir je potrebno uzeti i sveukupnu dozu zračenja koju bolesnik primi kroz određeno vrijeme.

Potrebno je utvrditi titrove HAMA prije ponovne primjene LeukoScana.

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

Ne očekuje se da će se LeukoScan vezivati na leukocite u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcije s drugim lijekovima, ali do danas one nisu opisane, uključujući u bolesnika koji primaju antibiotike.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Kada je potrebno radioaktivni lijek primijeniti ženama reproduktivne dobi, uvijek je potrebno ispitati mogućnost trudnoće. Svaka žena kojoj je izostala mjesečnica mora se smatrati trudnom dok se ne dokaže suprotno. Kada to nije sigurno, važno je da izloženost zračenju bude najmanja potrebna za dobivanje željenog kliničkog podatka. Potrebno je razmotriti mogućnost primjene drugih tehnika koje ne uključuju ionizirajuće zračenje.

Trudnoća

LeukoScan je kontraindiciran u trudnoći.

Postupci s radionuklidima koji se izvode u trudnica također uključuju doze radijacije i za fetus. LeukoScan je kontraindiciran u trudnoći. Primjenom 750 MBq LeukoScana embrio ili fetus u ranom stadiju dobit će procijenjenu apsorbiranu dozu od 4,1 mGy.

Dojenje

Prije primijene radioaktivnog lijeka majci koja doji, potrebno je razmotriti je li poželjno pretragu odgoditi do prestanka dojenja, i je li je odabran odgovarajući radiofarmaceutik, imajući na umu izlučivanje radioaktivnosti u majčino mlijeko. Ako se primjena smatra neophodnom, dojenje treba prekinuti a izdvojeno mlijeko baciti. Obično se savjetuje ponovno započeti s dojenjem kada razina radioaktivnosti u mlijeku neće predstavljati dozu zračenja za dijete veću od 1 mSv. Zbog kratkog poluživota ^{99m}Tc od 6 sati, doza zračenja u majčinom mlijeku manja od 1 mSv može se očekivati 24 sata nakon primjene LeukoScana [^{99m}Tc].

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sljedeće manje značajne, rijetke nuspojave koje prolaze same od sebe primijene su tijekom kliničkih ispitivanja i smatrane barem moguće povezane s LeukoScanom: eozinofilija (3) i osip lica (1). Niti jedna nije smatrana teškom i sve su prošle bez posljedica.

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet trenutno obuhvaća više od 70 000 prodanih bočica i dva izvješća o alergijskim reakcijama koje su prošle same od sebe.

1. Statistički značajno smanjenje broja leukocita primijećeno je u kontroliranim ispitivanjima 24 sata nakon injekcije, od srednje vrijednosti od 8,9 do 8,0 ($\times 10^3/\text{mm}^3$), ali je njihov broj ostao unutar normalnog raspona, a vratio se na vrijednost prije injekcije u vrijeme sljedećeg mjerenja za 10 dana. Nasuprot ovome, u ispitivanjima bez infekcije, prolazni porast broja leukocita primijećen je 24 sata nakon primjene LeukoScana. Veličina porasta broja eozinofila sa 2,7 % prije injekcije na 2,9 % 24 sata nakon injekcije, i na 3,9 % 10. dana, bila je statistički značajna za oba porasta. Ispitivači su veličinu ovog porasta ocijenili kao klinički beznačajnom za pojedinog bolesnika.

Nije poznato je li zabilježena promjena broja leukocita i eozinofila, iako bez kliničkog značaja, posljedica prolaznog učinka na funkciju leukocita. Ako je tako, na temelju rezultata kliničkih laboratorijskih pretraga ne mogu se stvoriti zaključci o mehanizmu odnosno mehanizmima nastanka ove promjene. *In vitro* funkcije granulocita nisu pokazivale značajnu promjenu kada se dodao sulkonamab.

Primijećeno je *in vitro* pozitivno vezivanje na limfocite do 2-6 %. Učinak na funkciju limfocita nije utvrđen.

2. HAMA:
Indukcija ljudskih anti-mišjih protutijela (HAMA) koja reagiraju s fragmentom nije primijećena kod niti jednog bolesnika kojem je primijenjen LeukoScan.
3. Za svakog bolesnika izlaganje ionizirajućem zračenju može biti opravdano na temelju moguće koristi. Primijenjena radioaktivnost mora biti takva da doza zračenja bude što je moguće manja, imajući na umu potrebu dobivanja željenog dijagnostičkog rezultata. Izlaganje ionizirajućem zračenju povezano je s indukcijom raka i potencijalnim razvojem nasljednih oštećenja. Prema ispitivanjima iz područja nuklearnomedicinske dijagnostike, trenutni pokazatelji upućuju da će se neželjeni događaji javljati rijetko zbog primjenjivanih niskih doza zračenja.

4. Za većinu dijagnostičkih pretraga koje koriste postupke nuklearne medicine, isporučena doza zračenja (efektivna doza / EDE) iznosi manje od 20 mSv. Više doze mogu biti opravdane u nekim kliničkim okolnostima.

4.9 Predoziranje

Maksimalna doza LeukoScana [^{99m}Tc] koja se sa sigurnošću može primijeniti nije utvrđena. U kliničkim ispitivanjima, pojedinačne doze od 1,0 mg LeukoScana radioaktivno obilježenog s $900 \pm 200 \text{ MBq } ^{99m}\text{Tc}$ a primijenjene su 11 bolesnika s različitim vrstama infekcije i pri ovoj dozi nije bilo nuspojava.

U malo vjerojatnom slučaju predoziranog zračenja LeukoScanom [^{99m}Tc], apsorbirana doza bolesnik može biti smanjena povećanim peroralnim ili intravenskim unosom tekućina radi poticanja izlučivanja radioizotopnog biljega.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Dijagnostički radiofarmaceutici. ATK oznaka: V04D

U koncentracijama i pri radioaktivnosti koja se koristi u dijagnostičkim postupcima, ne čini se da LeukoScan ima ikakvog farmakodinamičkog učinka.

Protutijelo (IMMU-MN3) prepoznaje antigenu strukturu mikoproteina (NCA-90) na površini granulocita i tumorskog biljega, karcinoembrionalnog antigena (CEA).

U otvorenom nekontroliranom ispitivanju u jednoj skupini od 53 bolesnika s akutnom ili kroničnom infekcijom nepoznatog uzroka i opsega, ispitivana je primjena doze od 0,1 mg do 1,0 mg LeukoScana. Nije bilo učinka na uspješnost snimanja (osjetljivost ili specifičnost) ovisnog o dozi u rasponu doziranja protutijela od 0,1 mg do 1,0 mg.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da LeukoScan nema učinka ni na pozitivnu niti na negativnu regulaciju granulocita, ali se čini da se više vezuje za aktivirane granulocite nego za granulocite u mirovanju.

Na temelju ispitivanja LeukoScan, u dva kontrolirana klinička ispitivanja radi dokazivanja sigurnosti i učinkovitosti ovog lijeka u utvrđivanju postojanja i lokacije osteomijelitisa, u ukupno 175 ispitanih bolesnika, LeukoScan je pokazao osjetljivost od 8,2 %, specifičnost od 55,6 %, točnost od 76,6 %, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 70,8 % te negativnu prediktivnu vrijednost od 85,5 %.

U podskupini bolesnika u kojoj je LeukoScan izravno uspoređivan s trenutno dostupnom pretragom pomoću ^{111}In obilježenih (ponekad ^{99m}Tc -obilježenih) autolognih leukocita, LeukoScan je pokazao statistički značajan porast osjetljivosti u odnosu na pretragu pomoću radioaktivno obilježenih leukocita (8,7 % naspram 72,6 %, $p = 0,003$ pomoću McNemarovog testa), bez primjetnog smanjivanja specifičnosti u usporedbi s pretragom pomoću radioaktivno obilježenih leukocita (67,1 % naspram 69,4 %).

Klinički rezultati ukazuju na to da kod različitih oblika osteomijelitisa LeukoScan može pokazati različite rezultate. Tako je LeukoScan osjetljiviji (93,9 % naspram 80,6 %), ali manje specifičan (51,6 % naspram 72,9 %), u dijagnosticiranju osteomijelitisa u bolesnika s dijabetičkim ulkusima stopala, nego u bolesnika s drugim lokacijama osteomijelitisa u dugim kostima. Ipak, postoji jednaka dijagnostička pouzdanost u ova dva oblika (77,5 % naspram 75,8 %). Razliku je možda moguće objasniti složenijim

anatomskim i patofiziološkim kliničkim karakteristikama osteomijelitisa u dijabetičkom stopalu, što čini diferencijaciju infekcije mekih tkiva i kosti težom nego kod osteomijelitisa u dugim kostima.

Procjena mogućeg utjecaja LeukoScana na kliničku praksu, provedena na 175 bolesnika sa sumnjom na osteomijelitis, pokazala je da LeukoScan može promijeniti način liječenja u 50,2 % ili poboljšati rezultat liječenja u 43,3 % bolesnika. U 49,7 % bolesnika, pretpostavilo se da će LeukoScan polučiti kliničku korist koju nije moguće postići drugim dijagnostičkim slikovnim metodama, uz mogućnost da se dijagnoza postavi samo uz pomoć LeukoScana u 70,3 % bolesnika. Polučena korist bila je također popraćena značajnim smanjenjem (85,4 %) broja bolesnika kojima su bile potrebni drugi dijagnostički slikovni postupci.

Budući da LeukoScan unakrsno reagira s CEA, potrebno je imati na umu moguću interakciju s tumorima koji proizvode CEA.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ispitivanja farmakokinetike provedena su nakon intravenske primjene lijeka. Jedan sat nakon infuzije, razina u krvi bila je 34 % početne vrijednosti, nakon 4 sata 17 % početne vrijednosti, a 7 % početne vrijednosti nakon 24 sata. Poluvrijeme distribucije iznosilo je otprilike 1,5 sati; najvažniji put izlučivanja je putem bubrega s 41 % urinom izlučenog radioaktivnog biljega tijekom prva 24 sata nakon primjene.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedena su samo ograničena neklinička ispitivanja s radioaktivno obilježenim ili neobilježenim agensom. Dobiveni nalazi nisu od značaja. Ipak je potrebno napomenuti da ta ispitivanja nisu procjenjivala genotoksičnost, kancerogeni potencijal ili reproduktivnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kositrov klorid, dihidrat
ledena octena kiselina (u tragovima)
natrijev kalij-tartarat, tetrahidrat
saharoza

natrijev klorid
klorovodična kiselina (u tragovima)
natrijev acetat, trihidrat
dušik

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima osim onima navedenima u dijelu 6.6 ili 12.

6.3 Rok valjanosti

Komplet - 48 mjeseci.

Rekonstituirani i radioaktivno obilježeni materijal – 4 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Komplet - čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Rekonstituirani i radioaktivno obilježeni materijal - ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna bočica pripremljena tako da sadrži 0,31 mg liofiliziranog LeukoScan fragmenta monoklonskog protutijela.

Bočica od stakla tipa I zatvorena sivim zatvaračem od butil-gume sa zelenim "flip-off" poklopcem.

Veličina pakiranja: jedna bočica u jednom kartonskom spremniku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego započnete s postupkom pripreme.

LeukoScan je sterilni liofilizirani pripravak koji sadrži 0,31 mg sulesomaba po bočici i uključuje 0,22 mg kositrovog klorida u obliku dihidrata, 3,2 mg kalijevog natrij-tartarata u obliku tetrahidrata, 7,4 mg natrijevog acetata u obliku trihidrata, 5,5 mg natrijevog klorida, ledenu octenu kiselinu (u tragovima), klorovodičnu kiselinu (u tragovima), 37,8 mg saharoze, dušik (vakuum). Agens za smanjenje, tehnecij-99m LeukoScan [tehnecij-99m sulesomab] priprema se rekonstitucijom sadržaja bočice LeukoScan s 0,5 ml otopine natrijevog klorida za injekciju, nakon čega se dodaje 1100 MBq natrijevog pertehnetata [^{99m}Tc] u 1 ml otopine natrijeva klorida za injekciju. Dobivena otopina ima pH 4,5-5,5 i namijenjena je samo za primjenu u venu.

Korisnik mora pripremiti radiofarmaceutik na način koji zadovoljava zahtjevima zaštite od zračenja i farmaceutske kvalitete. Potrebno je poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere, poštujući zahtjeve dobre proizvođačke prakse za farmaceutske proizvode.

Rekonstituiranim radiofarmaceuticima potrebno je rukovati s vodonepropusnim rukavicama, odgovarajućom zaštitom od zračenja i uz primjenu aseptičkih tehnika. Nakon rekonstitucije, s neiskorištenim radiofarmaceutikom i bočicom potrebno je rukovati kao s radioaktivnim otpadom i potrebno ih je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Način pripreme

1. Uzmite 900 ± 100 MBq svježeg eluiranog eluata ^{99m}Tc natrijevog pertehnetata iz bilo kojeg komercijalnog izvora, a koji je eluiran unutar posljednja 24 sata. Injiciranjem fiziološke otopine donunite konačni volumen otopine eluata do 1,0 ml.
2. Obrišite gumeni zatvarač svake bočice alkoholnim tupferom. Za rekonstituciju liofiliziranog pripravka, sterilnom štrcaljkom za jednokratnu uporabu dodajte 0,50 ml fiziološke otopine u bočicu LeukoScana od 3 ml, zaštićenu štitnikom protiv zračenja.
3. Pažljivo okrećite i protresite sadržaj bočice 30 sekundi kako bi se potpuno otopio. Radioobilježavanje mora se izvesti odmah nakon rekonstitucije lijeka.
4. Dodajte pripremljeni eluat u štitnikom zaštićenu bočicu, protresite i omogućite da se reakcija radioobilježavanja odvija deset minuta. Ukupni volumen u bočici odgovara 1,5 ml.
5. Na temelju kalibratorom izmjerene radioaktivnosti izvadite dovoljnu količinu lijeka koja omogućuje željenu radioaktivnost (750-1100 MBq ^{99m}Tc, vidjeti odlomak Doziranje i primjena).

LeukoScan [^{99m}Tc] može se upotrijebiti nakon deset minuta i mora se iskoristiti unutar četiri sata od pripreme. Nakon pripreme LeukoScan [^{99m}Tc] se može čuvati na sobnoj temperaturi. Ne odlagati u hladnjak nakon pripreme.

6. Prije primjene otopinu je potrebno vizualno pregledati na sadržaj čestica i promjenu boje, te izvršiti kontrolu kvalitete (vidjeti dio 12). Ako je nešto od navedenog prisutno, lijek se mora baciti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Immunomedics GmbH
Paul-Ehrlich-Str. 22
D-63322 Rödermark
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/032/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. veljače 1997.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. rujna 2002.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Datum odobrenja posljednje promjene ili prijenosa odobrenja: MM/GGGG

11. DOZIMETRIJA

Za ovaj lijek učinkovita doza koja odgovara primijenjenoj radioaktivnosti od 750 MBq iznosi tipično 7,7 mSv za osobu tešku 70 kg.

Tehnecij [^{99m}Tc] raspadne se uz emisiju gama-zračenja energije 140 keV i poluživot od 6 sati na tehnecij [^{99}Tc] koji se može smatrati gotovo stabilnim..

Procijenjene doze apsorpcije radijacije u prosječnog odraslog bolesnika (70 kg) nakon intravenske primjene LeukoScana obilježenog sa 750 MBq tehnecija-99m navedene su u tablici 1. Ove procjene doze pretpostavljaju pražnjenje mokraćnog mjehura u razmacima od dva sata. Vrijednosti su izračunate prema protokolu MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry).

Tablica 1

Sažetak normalne dozimetrije po organima u prosječnog odraslog bolesnika (70 kg) nakon intravenske doze LeukoScana obilježenog sa 750 MBq tehnečija-^{99m}Tc [doza procijenjena na temelju 13 ispitanika i 26 primjena] LeukoScan [^{99m}Tc]	
Organ	Prosječna doza $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$
Bubrezi	44,9
Stijenka mokraćnog mjehura	21,5
Slezena	15,7
Stijenka srca	11,8
Pluća	10,0
Jetra	9,0
Površine kostiju	8,0
Nadbubrežne žlijezde	7,2
Crvena koštana srž	7,0
Gušterača	6,8
Štitna žlijezda	6,7
Stijenka žučnog mjehura	6,2
Maternica	5,9
Jajnici	4,9
Tanko crijevo	4,8
Želudac	4,8
Stijenka proksimalnog debelog crijeva	4,7
Stijenka distalnog debelog crijeva	4,7
Timus	4,5
Cijelo tijelo	4,2
Mišići	3,5
Testisi	3,0
Dojke	2,8
Mozak	2,4
Koža	2,1
Ekvivalent efektivne doze*	10,3
Efektivna doza*	8,0
* Ekvivalent efektivne doze i efektivna doza izraženi su u $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$.	

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Kontrola kvalitete

LeukoScan se rekonstituira s 0,5 ml izotonične otopine natrijevog klorida za injekciju. Nakon rekonstitucije dodaje se 1 ml natrijevog pertehnetata [^{99m}Tc].

Preporučena doze za odrasle je 0,25 mg Fab' fragmenta označenog s $900 \pm 200 \text{ MBq}$ tehnečijevog ^{99m}Tc pertehnetata (približno 1,2 ml).

Nakon radioobilježavanja protutijela i razrjeđivanja 10 μl uzorka s 1,5 ml fiziološke otopine, odmah utvrdite radiološko-kemijsku čistoću pripravka pomoću brze kromatografije tankog sloja na traci od

staklenih vlakana impregniranoj silikagelom veličine 1 x 9 cm koristeći se acetonom kao otapalom. Kada granična linija otapala bude unutar 1 cm od gornjeg kraja trake, prerežite traku na dvije polovice i svaku polovicu stavite u staklenu cijev. Odredite količinu gama zračenja za svaku cijev u brojaču gama zračenja, kalibratoru doze ili radiokromatografskom analizatoru. Izračunajte postotak slobodnog tehnećija prema sljedećoj formuli:

$$\% \text{ slobodnog tehnećija} = \frac{\text{radioaktivnost u gornjoj polovici kromatografske trake}}{\text{Ukupna radioaktivnost}} \times 100$$

Radioobilježeni lijek ne smije sadržavati više od 10 % slobodnog tehnećija.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVAR(I) I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTAŃE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI OD OBREŃA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet>

Immunomedics GmbH
Paul-Ehrlich-Str. 22
D-63322 Rödermark
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA PUSTANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA PAKIRANJU SPREMNIKA

1. NAZIV LIJEKA

LeukoScan 0,31 mg, prašak za otopinu za injekciju
sulesomab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 0,31 mg sulesomaba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Jedna bočica sadrži kositrov klorid, natrijev klorid, natrij-kalijev tartarat, natrijev acetat, saharozu, dušik

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

0,31 mg sulesomaba
Prašak za otopinu za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

U venu.

Prije uporabe pročitajte uputno lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za dijagnostičku primjenu.
Nakon miješanja s Tc, konačni proizvod mora se zbrinuti kao radioaktivni otpad u skladu s važećim nacionalnim zakonskim propisima

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Rekonstituirani i radioaktivno obilježeni materijal – Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Nakon uporabe spremnik treba zbrinuti kao radioaktivni otpad.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Immunomedics GmbH
Paul-Ehrlich-Str. 22
63322 Rödermark
Njemačka
Telefon: +49-6074-2153-600
Faks: +49-6074-2153-619
E-mail: europe@immunomedics.de

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/032/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na liječnički recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

<Nije primjenjivo.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

<Nije primjenjivo.>

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

LeukoScan 0,31 mg, prašak za otopinu za injekciju
0,31 mg liofiliziranog sulesomaba, kositrov klorid i stabilizatori.
U venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

U venu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP MM/GGGG

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Sadrži 0,31 mg liofiliziranog sulesomaba, kositrov klorid i stabilizatore.

6. DRUGO

Rehidrirati sterilnim, apirogenim ^{99m}Tc Na pertehnetatom.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

LeukoScan 0,31 mg, prašak za otopinu za injekciju (sulesomab)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je LeukoScan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite LeukoScan
3. Kako se primjenjuje LeukoScan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati LeukoScan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je LeukoScan i za što se koristi

LeukoScan sadrži djelatnu tvar sulesomab i dijagnostički je radiofarmaceutik.

LeukoScan se primjenjuje u odraslih.

Protutijelo je prirodna tvar koju proizvodi tijelo i koja se veže na strane tvari i time pomaže njihovo odstranjivanje iz organizma. Vaše tijelo proizvodi mnogo različitih vrsta protutijela.

LeukoScan (sulesomab) je posebna vrsta protutijela koja se vezuje na površinu određene vrste krvnih stanica koje nazivamo leukociti. Proizvodi se u tijelu miša i pročišćava kako bi se mogla upotrijebiti u ljudi. Kada se kombinira s radioaktivnim izotopom tehnecija i ubrizga u venu, ono pronalazi nenormalno nakupljanje bijelih krvnih stanica i na njih se veže. Jedan do osam sati nakon ubrizgavanja poleći će Vas na poseban stol i snimiti standardnim nuklearnim kamerama. Snimke će pomoći liječniku postaviti dijagnozu i procijeniti proširenost bolesti. Snimke učinjene posebnim kamerama otkrivaju područja radioaktivnosti koja pokazuju gdje se nalazi infekcija. Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

LeukoScan se koristi za utvrđivanje postojanja infekcija u dugim kostima. Nedugo nakon miješanja LeukoScana s radioaktivnim izotopom tehnecija, liječnik će Vam ga ubrizgati u venu. Jedan do osam sati nakon ubrizgavanja poleći će Vas na poseban stol i snimiti standardnim nuklearnim kamerama kako bi se prikazalo gdje je smještena infekcija.

LeukoScan je fragment protutijela koji se veže na radioaktivnu tvar zvanu tehnecij. LeukoScan se koristi u bolesnika kod kojih postoji sumnja na infekciju kosti koja se zove osteomijelitis. Protutijelo ima sposobnost vezati se na površinu bijelih krvnih stanica koji infiltriraju područje infekcije. Kada se radioaktivno protutijelo veže na bijele krvne stanice, liječnik može odrediti gdje se infekcija nalazi pomoću posebnih kamera za snimanje koje omogućuju otkriti područja radioaktivnosti. Liječnik također može odrediti koliko je bolest proširena. To pomaže liječniku odrediti postoji li u kosti infekcija i koje liječenje poduzeti.

2. Što morate znati prije nego primite LeukoScan

LeukoScan 0.31 mg, prašak za otopinu za injekciju ne smijete primiti:

- ako ste alergični na sulesomab, neku bjelančevinu mišjeg porijekla ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.), recite to liječniku. U tom slučaju ne smijete primiti LeukoScan.
- ako ste trudni.

Upozorenja i mjere opreza

- Moguće su teške alergijske reakcije na LeukoScan. Zato Vas liječnik mora pažljivo nadzirati neko vrijeme nakon što primite LeukoScan.
- Ako ste ikad ranije primili LeukoScan ili neki drugi lijek dobiven iz mišjih protutijela, Vas će liječnik uzeti uzorak Vaše krvi radi pretrage kojom će se utvrditi jeste li na njega razvili alergiju.
- Ako pripremljena otopina LeukoScana izgleda kao da je promijenila boju ili da sadrži čestice, ne smije se primijeniti.
- Ne očekuje se da će LeukoScan djelovati u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne preporučuje za primjenu u bolesnika mlađih od 21 godine, jer još nije ustanovljena sigurnost njegove primjene i dijagnostička pouzdanost.

Drugi lijekovi i LeukoScan

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i lijekove koji se dobivaju bez recepta.

Do danas nisu opisane interakcije s drugim lijekovima.

LeukoScan s hranom i pićem

Nisu provedena ispitivanja u učinku hrane/pića na lijek.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Prije primjene LeukoScana morate obavijestiti liječnika ako postoji mogućnost da biste mogli biti trudni, ako Vam je izostala mjesecnica ili ako dojite. Ako dvojite, važno je da se savjetujete s liječnikom specijalistom nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.

Trudnoća

- Ako ste trudni, ne biste smjeli primiti LeukoScan.

Dojenje

- Ako dojite, morate prestati dojit dijete najmanje 24 sata nakon što ste primili LeukoScan.

Primjena radiofarmaceutika

- Radiofarmaceutike smije primjenjivati samo kvalificirano osoblje koje ima službeno odobrenje nadležnih tijela za primjenu i rukovanje radionuklidima.

- Radiofarmaceutik smiju preuzeti i primijeniti samo za to ovlaštene osobe u za to namijenjenim kliničkim uvjetima. Njegovo preuzimanje, čuvanje, korištenje, premještanje i zbrinjavanje regulirano je propisima i/ili odgovarajućim dozvolama koje izdaju nacionalna nadležna službena tijela.
- Korisnik mora pripremiti radiofarmaceutik na način koji udovoljava zahtjevima zaštite od zračenja i farmaceutske kvalitete. Potrebno je poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere, poštujući zahtjeve dobre proizvođačke prakse za farmaceutske proizvode.
- Nakon uporabe spremnik treba zbrinuti kao radioaktivni otpad.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

LeukoScan sadrži saharozu

Ako Vam je rečeno da ne podnosite neke vrste šećera, obavijestite o tome liječnika prije nego primite ovaj lijek.

3. Kako se primjenjuje LeukoScan

Doziranje

Primit ćete jednokratnu dozu LeukoScana od 0,25 mg. Ona će sadržavati radioaktivni izotop tehnecija u količini od 740-1110 MBq.

Način i put(evi) primjene lijeka

Liječnik će pripremiti LeukoScan i radioaktivni izotop tehnecija volumena 1,5 ml. 0,25 mg LeukoScana obilježit će se s 740-1110 MBq tehnecija. Dobiveni će se materijal ubrizgati u Vašu venu. Ova doza radioaktivnosti je bezopasna i izlučit će se iz tijela za otprilike 24 sata.

Učestalost primjene

LeukoScan se priprema za jednokratnu injekciju. Ako Vaš liječnik odluči ponovo Vam ga dati nakon nekoliko tjedana ili nekoliko mjeseci, potrebno je prethodno učiniti pretragu krvi i vidjeti jeste li razvili alergiju na LeukoScan.

Primjena u djece i adolescenata

LeukoScan nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata.

Ako primite više LeukoScana nego što ste trebali

Maksimalna doza LeukoScana koja se sa sigurnošću može primijeniti nije utvrđena. Bolesnici su primali količinu četiri puta veće od one koju ćete Vi primiti bez nuspojava.

U malom, nerijetkom slučaju predoziranog zračenja LeukoScanom, doza koju je bolesnik apsorbirao može biti smanjena povećanim unosom tekućina na usta ili u venu radi poticanja izlučivanja radioizotopnog biljega.

Ako ste zaboravili primijeniti LeukoScan

Nije primjenjivo.

Ako prestanete primjenjivati LeukoScan

Nije primjenjivo. LeukoScan se priprema za jednokratnu injekciju.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog dijagnostičkog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Manje česte nuspojave

Mali porast određene vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju eozinofili (ali bez vidljivih simptoma)
Osip

Prijavljene su i neke nuspojave iako nisu bile česte. Ovo uključuje mali porast određene vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju eozinofili (ali bez vidljivih simptoma) i osip.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati LeukoScan**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Rok valjanosti i uvjeti čuvanja

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. (Komplet - 48 mjeseci.)

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Rekonstituirani i radioaktivno obilježen materijal – 4 sata. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Nakon uporabe spremnik treba zbrinuti kao radioaktivni otpad.

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što LeukoScan sadrži

Komplet za pripremu ^{99m}Tc-obilježenog LeukoScana.

Komplet ne sadrži radioizotop.

Djelatna tvar je sulesomab.

Jedna bočica od 3 ml sadrži 0,31 mg sulesomaba (fragmente IMMU-MN3 mišjeg Fab'-SH antigranulocitnog monoklonskog protutijela).

Drugi sastojci su:

kositrov klorid, dihidrat
ledena octena kiselina (u tragovima)
natrijev kalij-tartarat, tetrahidrat
saharoza

natrijev klorid
klorovodična kiselina (u tragovima)
natrijev acetat, trihidrat
dušik

Kako LeukoScan izgleda i sadržaj pakiranja

Prašak za otopinu za injekciju.

Jedna bočica pripremljena tako da sadrži 0,31 mg liofiliziranog LeukoScan fragmenta monoklonskog protutujela.

Bočica od stakla tipa I zatvorena sivim zatvaračem od butil-gume sa zelenim "flip-off" poklopcem.

Veličina pakiranja: jedna bočica u jednom kartonskom spremniku.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Immunomedics GmbH

Paul-Ehrlich-Str. 22

63322 Rödermark

Njemačka

Telefon: +49-6074-2153-600

Faks: +49-6074-2153-619

E-mail: europe@immunomedics.de

Ova uputa je zadnji puta revidirana u 10./2016.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetnoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>