

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LeukoScan 0,31 polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kit per la preparazione di LeukoScan marcato ^{99m}Tc .

Ogni flaconcino da 3 ml contiene 0.31 mg di sulesomab (IMMU-MN3 murino Fab'-SH frammenti di anticorpo antigranulocito monoclonale) per la preparazione di LeukoScan marcato ^{99m}Tc . Il kit non include il radioisotopo.

Eccipienti :
Saccarosio (37,8 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

LeukoScan è indicato per l'immagine diagnostica per determinare la posizione e l'estensione di infezioni/inflammazioni ossee in pazienti con sospetta osteomielite, compresi i pazienti con ulcere da piede diabetico.

LeukoScan non deve essere impiegato per diagnosticare osteomielite in pazienti con anemia a cellule falciformi

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La soluzione radio-marcata dovrà essere somministrata come iniezione endovenosa. Dopo l'iniezione, qualsiasi residuo della soluzione ricostituita dovrà essere eliminato

Non si consiglia l'uso di LeukoScan nei bambini.

Non sono stati eseguiti studi formali su pazienti con insufficienza renale o epatica. Tuttavia, data la bassa dose di proteine somministrate e la breve emivita di ^{99m}Tc , non è probabilmente necessario modificare il dosaggio in tali pazienti.

Gli agenti farmaceutici radioattivi devono essere usati soltanto da personale qualificato con autorizzazione governativa appropriata per l'uso e il trattamento di radionuclidi.

Questo farmaco radioattivo può venire preso in consegna, usato e somministrato soltanto da persone autorizzate in ambienti clinici designati. La consegna, lo stoccaggio, l'uso, il trasferimento e l'eliminazione del prodotto sono soggetti alle norme e/o licenze appropriate delle locali organizzazioni ufficiali competenti.

Immediatamente prima dell'uso, i contenuti del flaconcino vengono ricostituiti nella forma non marcata per preparare LeukoScan [^{99m}Tc]. I contenuti non ricostituiti del flaconcino prima della radiomarcatura non devono venire direttamente somministrati ai pazienti.

Le istruzioni per la preparazione sono riportate nella sezione 6.6.

Le indicazioni per la ripetizione della somministrazione sono riportate nella sezione 4.

4.3 Controindicazioni

Pazienti con allergie o ipersensibilità a proteine murine.

Gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non sono state stabilite la sicurezza e l'accuratezza diagnostica nelle persone di età inferiore ai 21 anni. La somministrazione di LeukoScan in soggetti giovani deve essere praticata soltanto dopo aver considerato i rischi e i benefici per il singolo soggetto.

Protocollo consigliato per la produzione d'immagine

L'immunoscintigrafia deve essere effettuata da una ad otto ore dopo l'iniezione.

Non vi era alcuna differenza sostanziale nell'individuazione di presenza o assenza di osteomielite tra le 1-2 ore e le 5-8 dopo l'iniezione. Questo fa pensare che l'immagine può venir presa in qualsiasi momento tra le una e le otto ore dopo l'iniezione (quando sia conveniente per il reparto di medicina nucleare e per il paziente).

Si devono prendere immagini planari in tutte le posizioni necessarie per visualizzare la zona colpita 1-8 ore dopo l'iniezione, con conteggio di almeno 500 k o dieci minuti per posizione. Si consiglia di ottenere l'immagine in analogico e/o digitale word-mode e con matrice di almeno 128 x 128.

Si può anche effettuare la produzione di immagini da tomografia computerizzata a fotone singolo (SPECT), che può aiutare a differenziare l'osteomielite da infezioni del tessuto molle. I parametri consigliati di acquisizione SPECT sono: 60 proiezioni a 360° usando una tecnica di presa rapida, 30 secondi per immagine con una matrice di almeno 64 x 64. Si consiglia di trattare i dati attraverso una retroproiezione filtrata e la ricostruzione su tre piani (transassiale, coronale e sagittale).

Interpretazione delle immagini.

Quando la scansione di un osso è positiva e LeukoScan è negativo, è improbabile che vi sia un'infezione. Quando la scansione di un osso è negativa LeukoScan può di rado mostrare una reazione positiva, e questo può indicare la presenza di osteomielite.

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni anafilattiche o altre reazioni di ipersensibilità di altro tipo quando si somministrano ai pazienti proteine murine. Nell'eventualità di una reazione avversa devono essere disponibili per uso immediato strutture per la rianimazione cardiopolmonare e personale esperto.

L'anticorpo umano antimurino (HAMA)

In studi clinici con 350 pazienti, non è stata osservata nessuna induzione di anticorpo umano antimurino (HAMA) rivolto ai frammenti di anticorpo, né si è riscontrato un aumento del livello di HAMA in pazienti con HAMA preesistente.

La comparsa di HAMA è più probabile in pazienti che hanno precedentemente ricevuto dei prodotti a base di anticorpi murini monoclonali. Nei soggetti con HAMA, ci può essere una maggiore possibilità di reazioni di ipersensibilità e di una diminuita efficacia nella produzione dell'immagine.

Ripetizione della somministrazione

Vi sono a tutt'oggi dei dati limitati sulla sicurezza di un uso ripetuto. La ripetizione della somministrazione deve venir presa in considerazione soltanto in pazienti i cui sieri risultino negativi all'aumento dell'anticorpo umano antimurino (HAMA) nell'esame del frammento. Si deve anche tenere in considerazione la dose totale di radiazioni ricevute dal paziente nel corso del tempo.

I titoli di HAMA devono venire determinati prima di ripetere la somministrazione di LeukoScan.

Emoglobinuria parossistica notturna

Non ci si attende che LeukoScan si leghi a leucociti in pazienti con emoglobinuria parossistica notturna.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi formali sulle interazioni tra farmaci, ma fino a questo momento non sono state descritte interazioni con medicinali, anche nei pazienti che prendono antibiotici.

4.6 Gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Quando sia necessario somministrare prodotti medicinali radioattivi a donne in età fertile, ci si deve sempre informare su un'eventuale gravidanza in corso. Ogni donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve venire considerata incinta fino a che non venga dimostrato il contrario. Dove permane l'incertezza, è importante che il periodo di esposizione alle radiazioni sia il minimo necessario per ottenere le informazioni cliniche desiderate. Devono venire prese in considerazione delle tecniche alternative che non comportino il trattamento con radiazioni ionizzanti.

Gravidanza

LeukoScan è controindicato durante la gravidanza.

I trattamenti con radionuclidi su una donna incinta comportano anche delle dosi di radiazioni sul feto. LeukoScan è controindicato durante la gravidanza. La somministrazione di 750 MBq di LeukoScan produrrà l'assorbimento di una dose valutata 4.1 mGy su un embrione o un feto nella prima fase.

Allattamento

Prima di somministrare un prodotto medicinale radioattivo a una madre che allatta, si deve prendere in considerazione l'ipotesi di posporre l'esame per un periodo ragionevole, fino a che la madre abbia cessato di allattare, e valutare se la scelta del farmaco radioattivo è la migliore, tenendo presente la secrezione attiva di radioattive nel latte materno. Se la somministrazione viene considerata necessaria, si deve interrompere l'allattamento e gettar via il latte in eccesso. Di solito si consiglia di riprendere l'allattamento quando il livello nel latte non comporterà una dose di radiazioni maggiore di 1 mSv somministrata al

bambino. Data la brevità dell'emivita del ^{99m}Tc (sei ore), dopo 24 ore dalla somministrazione di LeukoScan [^{99m}Tc] ci si può attendere di trovare nel latte materno una dose inferiore a 1 mSv.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi riguardo agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici sono stati riportati i seguenti eventi avversi rari, di minore entità e auto-limitantisi, considerati almeno potenzialmente correlati a LeukoScan: eosinofilia (3), eruzione cutanea sul viso (1). Nessuno di questi eventi è stato considerato di grave entità e sono stati tutti risolti senza conseguenze.

Attualmente l'esperienza post-marketing consiste in più di 70.000 flaconcini venduti, con due segnalazioni di reazioni allergiche auto-limitantisi.

1. Negli studi controllati, sono state osservate delle riduzioni statisticamente significative nel conteggio dei globuli bianchi (WBC) a 24 ore dall'iniezione, da un valore medio di 8.9 a un valore medio di 8.0 ($\times 10^3/\text{mm}^3$), rimanendo sempre entro i valori della norma con il ritorno ai valori pre-iniezione al momento del controllo effettuato dopo 10 giorni. Per contro, in soggetti non infetti, si sono notati degli aumenti temporanei nel conteggio dei WBC 24 ore dopo la somministrazione di LeukoScan. Il conto eosinofilo è aumentato dal 2.7% prima dell'iniezione al 2.9% 24 ore dopo l'iniezione, e al 3.9% dopo 10 giorni, con una dimensione di entrambi gli aumenti statisticamente significativa. Le dimensioni di questi aumenti sono state valutate dagli operatori come di nessuna conseguenza clinica per il singolo paziente.

Non si sa se i cambiamenti osservati nella conta dei WBC o degli eosinofili, anche se di nessuna rilevanza clinica, siano dovuti a un effetto temporaneo sulla funzione dei WBC.

Se così, non si possono fare delle deduzioni riguardo i meccanismi sottostanti in base agli esiti di laboratorio. Tuttavia i test *in vitro* sulla funzione granulocitaria non mostravano dei cambiamenti significativi quando veniva aggiunto *LeukoScan*.

È stato rilevato *in vitro* un legame positivo ai linfociti fino a 2-6%. Non è stato determinato l'effetto sulla funzione dei linfociti.

2. HAMA:

Non è stata osservata nessuna induzione di anticorpo umano antimurino (HAMA) che reagisse al frammento in nessun paziente al quale sia stato somministrato LeukoScan.

3. Per ogni paziente, l'esposizione a radiazioni ionizzanti deve venire giustificata sulla base di probabili benefici. L'attività somministrata dev'esser tale che la dose di radiazioni che ne risulta sia quanto più bassa possibile, tenendo in considerazione la necessità di ottenere il risultato diagnostico desiderato. L'esposizione a radiazioni ionizzanti è collegata all'induzione del cancro e a un potenziale per lo sviluppo di malattie ereditarie. Per le indagini diagnostiche di medicina nucleare, i risultati attuali fanno pensare che gli effetti avversi avranno luogo con frequenza piuttosto bassa, per via delle basse dosi di radiazioni usate.
4. Per la maggior parte delle indagini diagnostiche che usano procedimenti di medicina nucleare la dose di radiazioni somministrata (dose efficace/EDE) è inferiore a 20 mSv. In alcune circostanze cliniche può essere giustificata una dose maggiore.

4.9 Sovradosaggio

La dose massima di LeukoScan [^{99m}Tc] che può venire somministrata senza danno non è stata determinata. In studi clinici, sono state somministrate a 11 pazienti con vari tipi di infezioni singole dosi di 1.0 mg di LeukoScan radioattivo marcato con $900 \pm 200 \text{ MBq}$ di ^{99m}Tc , e non vi sono state reazioni avverse a questa dose.

Nel caso improbabile che venga somministrata una dose eccessiva di radiazioni di LeukoScan [^{99m}Tc] la dose assorbita dal paziente può venir ridotta attraverso l'incremento dei fluidi somministrati per via orale o endovenosa per promuovere l'escrezione del prodotto radiomarcato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Radiofarmaceutici diagnostici. Codice ATC: V04D.

Alle concentrazioni e attività usate per procedimenti diagnostici, LeukoScan non appare esercitare alcun effetto farmacodinamico.

L'anticorpo (IMMU-MN3) riconosce una struttura antigenica comune ad una glicoproteina di superficie (NCA-90) di granulociti ed al marcatore tumorale, antigene carcinoembriionario (CEA).

In uno studio non controllato su un singolo gruppo in aperto di 53 pazienti con infezioni acute o croniche di origine o estensione incerta, sono state studiate dosi di LeukoScan da 0.1 mg fino a 1.0 mg. Non c'è stato alcun effetto dose-risposta per quanto riguarda l'efficacia della produzione di immagini (sensibilità o specificità) su dosi di anticorpo tra 0.1 mg e 1.0 mg.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che LeukoScan non ha effetto né sulla sopra-regolazione né sulla sotto-regolazione dei granulociti, ma LeukoScan non sembra legarsi più avidamente a granulociti attivati piuttosto che in riposo.

Sulla base di due studi clinici controllati di LeukoScan per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di questo prodotto per la definizione della presenza e della localizzazione di osteomielite, su un totale di 175 pazienti valutabili, LeukoScan ha dimostrato una sensibilità dell'88.2%, una specificità del 65.6%, una accuratezza del 76.6%, un valore di predizione positivo del 70.8%, e un valore di predizione negativo dell'85.5%.

In un sottogruppo di pazienti in cui LeukoScan è stato paragonato direttamente all'esame di scansione dei globuli bianchi (WBC) autologhi marcati con ^{111}In (occasionalmente marcati ^{99m}Tc), LeukoScan ha mostrato un aumento di sensibilità statisticamente significativo rispetto a quello ottenuto dalla scansione WBC (87.7% contro 72.6%, $p = 0.003$ con il Test di McNemar), senza una riscontrabile diminuzione di specificità in confronto alla produzione di immagini WBC (67.1% contro 69.4%).

I risultati clinici indicano che tra le differenti forme di osteomielite LeukoScan può mostrare risultati diversi. Il prodotto è più sensibile (93.9% contro 80.6%), ma meno specifico (51.6% contro 72.9%) nella diagnosi dell'osteomielite in pazienti con ulcere da piede diabetico piuttosto che in pazienti con osteomielite delle ossa lunghe in altre parti del corpo. Tuttavia, queste due forme hanno un'equivalente precisione diagnostica (77.5% e 75.8% rispettivamente). Questa differenza si spiega forse con una formazione di osteomielite nel piede diabetico più complicata da un punto di vista anatomico e patofisiologico, rendendo più ardua la differenziazione tra infezione del tessuto molle e dell'osso in rispetto ad altre forme di osteomielite delle ossa lunghe.

Una valutazione del potenziale impatto clinico di LeukoScan ha dimostrato che LeukoScan potrebbe cambiare la gestione clinica del 50.2% o migliorare i risultati clinici del 43.4% dei 175 pazienti valutabili con sospetta osteomielite. Nel 49.7% dei pazienti, si presume che LeukoScan fornisca benefici clinici non ottenibili con altri metodi disponibili di diagnostica per immagini, con il fattore addizionale che la diagnosi si sarebbe potuta fare soltanto con LeukoScan nel 70.3% dei pazienti. Questi benefici erano accompagnati anche da una sostanziale riduzione (85.4%) del numero di pazienti che avevano bisogno di altre procedure di diagnosi per immagini.

Dato che LeukoScan ha una reazione crociata con CEA, si deve tenere in considerazione il fatto che può interagire con CEA prodotto dai tumori.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi farmacocinetici sono stati eseguiti dopo la somministrazione per via endovenosa del prodotto. Dopo un'ora dalla somministrazione, il livello nel sangue era il 34% del basale, il 17% dopo quattro ore e il 7% dopo 24 ore. L'emivita di distribuzione era approssimativamente di 1 ora e mezza. La via di escrezione è essenzialmente renale con il 41% del prodotto radiomarcato escreto nell'urina nelle prime 24 ore dopo la somministrazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati eseguiti soltanto studi non-clinici molto limitati con agenti marcati e non. Questi non hanno rivelato dati particolari. Da notare, tuttavia, che questi studi non valutano la genotossicità, il potenziale carcinogeno, o la tossicità alla riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro stannoso, diidrato
Acido acetico glaciale (tracce)
Tartrato di sodio e potassio, tetraidrato
Saccarosio

Cloruro di sodio
Acido cloridrico (tracce)
Acetato di sodio, triidrato
Azoto

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato ad altri prodotti medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nei paragrafi 6.6 o 12.

6.3 Periodo di validità

Kit - 48 mesi

Materiale ricostituito e radiomarcato - 4 ore

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Kit - conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Materiale ricostituito e radiomarcato - Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino preparato per contenere 0.31 mg di frammento di anticorpo monoclonale liofilizzato LeukoScan.

Il flaconcino di vetro Tipo I è chiuso con un tappo grigio di gomma butile con un sigillo verde a strappo. Formato della confezione: un flaconcino per contenitore di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Leggere attentamente le istruzioni complete prima di iniziare il procedimento di preparazione.

LeukoScan è una formulazione liofilizzata sterile, contenente 0,31 mg di sulesomab per flaconcino e include 0,22 mg di cloruro stannoso diidrato, 3,2 mg di tartrato di sodio e potassio tetraidrato, 7,4 mg di acetato di sodio triidrato, 5,5 mg di cloruro di sodio, acido acetico glaciale (tracce), acido cloridrico (tracce), 37,8 mg di saccarosio, azoto (per il sottovuoto). Il tracciante per l'immagine diagnostica, tecnezio 99m-LeukoScan (tecnezio 99m sulesomab) si forma mediante ricostituzione del contenuto del flaconcino di LeukoScan con 0,5 ml di sodio cloruro iniettabile seguito dall'aggiunta di 1100 MBq di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) in 1 ml di cloruro di sodio iniettabile. La soluzione finale ha un pH di 4,5-5,5 ed è per uso esclusivamente endovenoso.

I prodotti radiofarmaceutici devono essere preparati dall'operatore in modo da soddisfare sia i requisiti di sicurezza dalle radiazioni sia i requisiti di qualità farmaceutica. Si devono prendere adeguate misure asettiche, conformi alle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) per i prodotti farmaceutici.

I radiofarmaci ricostituiti dovranno essere maneggiati usando guanti impermeabili, adeguata schermatura per radioattività e tecnica asettica. Dopo la ricostituzione, il radiofarmaco non usato e il flaconcino dovranno essere trattati come rifiuti radioattivi e smaltiti secondo la normativa locale vigente.

Ogni prodotto non utilizzato o materiale da eliminare deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

Metodo di preparazione

1. Ottenere 900 +/- 200 MBq di eluato sodio pertecnetato ^{99m}Tc appena eluito da qualsiasi fonte commerciale, che sia stato eluito nelle ultime 24 ore. Usando l'iniezione salina, portare il volume finale della soluzione di eluato a 1.0 ml.
2. Pulire il tappo di gomma di ogni flaconcino con del cotone intriso d'alcol o simili. Per la ricostituzione della polvere liofilizzata, con una siringa sterile monouso aggiungere 0.50 ml di iniezione salina nel flaconcino schermato da 3-ml di LeukoScan.
3. Agitare delicatamente i contenuti del flaconcino per 30 secondi per assicurarsi che si dissolvano. La radiomarcatura deve essere effettuata immediatamente dopo la ricostituzione del prodotto.
4. Aggiungere l'eluato preparato nel flaconcino schermato, agitare e lasciare che la reazione di marcatura proceda per dieci minuti. Il volume totale nel flaconcino equivale a 1.5 ml.
5. Basandosi sull'attività misurata nel calibratore di attività, estrarre una quantità del prodotto sufficiente per l'attività desiderata (750-1100 MBq di ^{99m}Tc , vedere Dosaggio e Somministrazione). LeukoScan [^{99m}Tc] può essere usato dopo dieci minuti e deve essere usato entro quattro ore dalla preparazione. LeukoScan [^{99m}Tc] può essere conservato a temperatura ambiente dopo la preparazione. Non refrigerare dopo la preparazione.

6. Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata visivamente per individuare particelle di materia e decolorazione, ed essere sottoposta ad un Controllo di Qualità (vedere paragrafo 12). Se le particelle e la decolorazione sono presenti, il prodotto deve essere eliminato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Straße 69
64293 Darmstadt
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/032/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 14 febbraio 1997

Data dell'ultimo rinnovo: 20.05.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Data di approvazione dell'ultima variazione o trasferimento: GG/MM/AAAA

11. DOSIMETRIA

Per questo prodotto medicinale, la dose effettiva equivalente risultante da un'attività somministrata di 750 MBq è tipicamente 7.7 mSv per un individuo dal peso corporeo di 70kg.

Il tecnezio [^{99m}Tc] decade emettendo raggi gamma con un'energia di 140 keV e un periodo di dimezzamento di 6 ore. Il tecnezio [^{99}Tc] che può venire considerato come quasi stabile.

Le dosi stimate di radiazioni assorbite da un adulto di peso medio (70kg) dopo una somministrazione endovenosa di LeukoScan marcato con 750 MBq di tecnezio-99m sono riportate nella Tabella 1. Queste stime delle dosi presuppongono un intervallo di svuotamento della vescica di due ore. Questi valori sono calcolati secondo la Dosimetria Medica delle Radiazioni Interne.

Tabella 1

Sommario della Dosimetria per Organo Normale per un Paziente Adulto Medio (70 kg) da una Dose Endovenosa di LeukoScan Marcato con 750 MBq di Tecnezio-99m [Stima della dose su 13 Soggetti e 26 Somministrazioni]
--

LeukoScan [^{99m}Tc]

Organo	Dose Media µGy/MBq
Reni	44.9
Parete della vescica	21.5
Milza	15.7
Pareti cardiache	11.8
Polmoni	10.0
Fegato	9.0
Superfici ossee	8.0
Ghiandole surrenali	7.2
Midollo rosso	7.1
Pancreas	6.8
Tiroide	6.7
Parete della cistifellea	6.2
Utero	5.9
Ovaie	4.9
Intestino tenue	4.8
Stomaco	4.8
Parete dell'intestino crasso superiore	4.7
Parete dell'intestino crasso inferiore	4.7
Timo	4.5
Totale corporeo	4.2
Muscoli	3.5
Testicoli	3.0
Seni	2.8
Cervello	2.4
Pelle	2.1
Dose Equivalente Effettiva*	10.3
Dose Effettiva*	8.0

* Dose Equivalente Effettiva e Dose Equivalente sono in unità di µSv/MBq.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Controllo qualità

LeukoScan viene ricostituito con un'iniezione isotonica di 0.5 ml di cloruro di sodio. Dopo la ricostituzione viene aggiunto 1 ml di sodio pertechnetato [^{99m}Tc].

La dose consigliata per gli adulti è di 0.25 mg di frammento Fab' marcato con 900 ± 200 MBq di tecnezio ^{99m}Tc pertechnetato (circa 1.2 ml).

Dopo la marcatura radioattiva dell'anticorpo e la diluizione di un campione di 10µl con 1.5 ml di soluzione salina, determinare immediatamente la purezza radiochimica per mezzo di una Cromatografia su Strato Sorbile Istantanea su strisce di fibra di vetro 1 x 9 cm, impregnate di gel di silice, usando l'acetone come solvente. Quando il fronte del solvente è a 1 cm dal bordo superiore della striscia, toglierla, tagliarla a metà e porre ogni parte in una provetta di vetro. Contare ogni provetta in uno scintillometro gamma, in un calibratore di dose o in un analizzatore di radiocromatogrammi. Calcolare la percentuale di tecnezio libero come segue:

$$\% \text{ Tecnezio Libero} = \frac{\text{Attività nella metà superiore della striscia} \times 100}{\text{Attività Totale}}$$

Il prodotto radiomarcato non deve contenere più del 10% di tecnezio libero.

Ogni prodotto non utilizzato o materiale da eliminare dovrà essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RELASO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO FIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Non pertinente.

C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Non pertinente

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

ETICHETTA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LeukoScan 0,31 mg polvere per soluzione iniettabile
sulesomab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un Flaconcino contiene 0,31 mg di sulesomab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Ogni flaconcino contiene cloruro stannoso, cloruro di sodio, tartarato di sodio e potassio, acetato di sodio, saccarosio, azoto.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
0,31 mg sulesomab

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso diagnostico

Dopo miscelazione con Tecnezio, il prodotto finale deve essere eliminato come rifiuto radioattivo, conformemente alla normativa locale vigente.

8. DATA DI SCADENZA

EXP MM/YYYY

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero a 2-8° C. Non congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Dopo l'uso il contenitore deve essere eliminato come rifiuto radioattivo.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Straße 69
D-64293 Darmstadt
Germania
Telefono +49.6151.6671566
Fax +49.6151.6671577
Email europe@immunomedics.com

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/032/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto #

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

LeukoScan 0,31 mg polvere per soluzione iniettabile
0,31 mg liofilizzati di sulesomab , cloruro stannoso e stabilizzanti
Per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

MM/AAAA

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto #

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA

Contiene 0,31 mg liofilizzati di sulesomab, cloruro stannoso e stabilizzanti

6. ALTRO

Reidratare con sodio pertecneta ^{99m}Tc sterile non pirogeno

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE
LeukoScan (0.31 mg polvere per soluzione iniettabile)
(sulesomab)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il foglio non contiene, peraltro, tutte le informazioni sul medicinale che potrebbero esservi utili; perciò, se ha qualsiasi dubbio, si riferisca al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, o chieda al medico o a un infermiere. Questo foglio si riferisce soltanto a LeukoScan.
- Qualora necessiti di ulteriori informazioni, contatti il medico
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico.

Contenuto di questo foglio:

- 1. Che cos'è LeukoScan e a che cosa serve**
- 2. Prima di usare LeukoScan**
- 3. Come usare LeukoScan**
- 4. Possibili effetti indesiderati**
- 5. Come conservare LeukoScan**
- 6. Altre informazioni**

1. CHE COS'È LEUKOSCAN E A CHE COSA SERVE

Un anticorpo è una sostanza naturale prodotta dall'organismo, capace di legarsi a sostanze estranee al fine di rimuoverle dal corpo. Ogni individuo produce diversi tipi di anticorpi.

LeukoScan (sulesomab) è un tipo speciale di anticorpo che aderisce alla superficie di alcuni tipi di cellule del sangue chiamate leucociti. Questo anticorpo viene prodotto dai topi, e viene purificato così da essere usato negli esseri umani. Quando si combina con l'isotopo radioattivo del tecnezio e viene iniettato in vena, LeukoScan riesce a scoprire un accumulo anormale di globuli bianchi e aderisce ad essi. Da una a otto ore dopo verrà posto su un tavolo speciale, e verranno eseguite delle fotografie con una normale macchina fotografica nucleare. Questo aiuta il medico a diagnosticare e valutare il grado della sua malattia. Il medico può fare ciò usando una speciale macchina per la produzione di immagini che rivela le aree di radioattività e così vedere dove sono localizzate le infezioni. Il farmaco è per solo uso diagnostico.

LeukoScan viene usato per determinare la presenza di infezioni nelle ossa lunghe. Poco dopo aver mescolato LeukoScan con l'isotopo radioattivo del tecnezio, il medico glielo inietterà in vena. Da una a otto ore dopo verrà posto su un tavolo speciale, e verranno eseguite delle fotografie con una normale macchina fotografica nucleare al fine di vedere dove sono localizzate le infezioni.

LeukoScan è un frammento di anticorpo che è legato ad una sostanza radioattiva chiamata tecnezio. LeukoScan viene usato in pazienti con una sospetta infezione alle ossa chiamata osteomielite. L'anticorpo è in grado di aderire alla superficie dei globuli bianchi che infiltrano la zona dell'infezione. Quando l'anticorpo radioattivo si lega ai globuli bianchi, il medico potrà determinare dove è localizzata l'infezione, usando una speciale macchina per la produzione di immagini che rivela le aree di radioattività. Il medico potrà anche determinare il grado della malattia. Tutto ciò lo aiuta a decidere se c'è un'infezione all'osso e che tipo di cura usare.

2. PRIMA DI USARE LEUKOSCAN

Non deve usare LeukoScan 0,31 mg, polvere per soluzione per iniezione.

- Se sa di essere allergico (ipersensibile) a sulesomab o a qualsiasi proteina di provenienza murina (topo), avverta il medico. In questo caso non deve usare LeukoScan.

Faccia attenzione con LeukoScan soprattutto

- Si può avere una grave reazione allergica al LeukoScan. Di conseguenza, il medico deve tenerla sotto stretta osservazione per un breve periodo dopo la somministrazione di questo medicinale.
- Se le è stato somministrato in precedenza il LeukoScan o qualsiasi altro prodotto a base di anticorpi murini, il medico deve prelevare un campione di sangue, per assicurarsi che lei non abbia sviluppato un'allergia al prodotto.
- Qualora la soluzione preparata di LeukoScan appaia decolorata o contenga particelle di materiale, non deve essere usata.

Uso di LeukoScan con altri medicinali

- Nessuna interazione con altri medicinali è stata riportata fino ad ora.
- Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione medica.

Uso di LeukoScan con cibi e bevande

Nessuno studio è stato realizzato circa possibili interazioni con alimenti/bevande.

Gravidanza e allattamento.

Gravidanza

- Non deve prendere LeukoScan se è in stato di gravidanza.

Allattamento

- Se è nel periodo dell'allattamento, deve smettere di allattare per almeno 24 ore dopo la somministrazione di LeukoScan.

Uso dei Radiofarmaci

- I radiofarmaci devono essere usati soltanto da personale qualificato ed in possesso dell'appropriata autorizzazione governativa per l'uso e il trattamento dei radionuclidi.

Questo farmaco radioattivo deve essere preso in consegna, usato e somministrato soltanto da personale autorizzato in ambienti clinici autorizzati. Consegna, conservazione, uso, trasferimento ed eliminazione sono soggetti alle norme e/o licenze stabilite dalle autorità locali competenti.

- I farmaci radioattivi devono essere preparati dall'operatore in maniera tale da soddisfare sia i requisiti di sicurezza per materiali radioattivi sia la qualità del prodotto farmaceutico. Si devono prendere misure precauzionali a settiche adeguate, conformi alle Norme di Buona Fabbricazione (Good Manufacturing Practices, GMP) per i prodotti farmaceutici.

- Dopo l'uso, eliminare il contenitore come ogni altro rifiuto radioattivo.

Guida di veicoli ed uso di macchinari

Nessuno studio è stato realizzato sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di LeukoScan

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. COME USARE LEUKOSCAN

Dosaggio

Le verrà somministrata un'unica dose da 0.25 mg di LeukoScan, che contiene l'isotopo radioattivo di tecnezio in una quantità definita di 740-1110 MBq.

Metodo e via di somministrazione

Il medico preparerà il LeukoScan e l'isotopo radioattivo di tecnezio in un volume di 1.5 ml. 0.25 mg di LeukoScan verrà marcato con 740-1110 MBq di tecnezio. Il prodotto le verrà quindi iniettato in vena. Questa dose di radioattività è sicura e verrà eliminata dal corpo in circa 24 ore.

Frequenza di somministrazione

LeukoScan è preparato per una iniezione singola. Se il medico decide di somministrarle un'altra dose dopo diverse settimane o diversi mesi, deve fare un esame del sangue per stabilire se ha sviluppato un'allergia al LeukoScan.

Se usa più Leukoscan di quanto deve

La quantità massima di LeukoScan che può essere somministrata non è stata determinata. Ad alcuni pazienti è stata somministrata una quantità quattro volte superiore a quella che le verrà iniettata senza reazioni avverse.

Nel caso improbabile che venga somministrata una dose eccessiva di radiazioni con LeukoScan, la dose assorbita dal paziente può essere ridotta aumentando l'assunzione dei liquidi per via orale o per endovena così da promuovere l'escrezione del prodotto radiomarcato.

Se interrompe il trattamento con Leukoscan

LeukoScan è preparato per una singola iniezione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Leukoscan può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono stati riportati degli effetti collaterali, anche se non comuni, che comprendono un piccolo aumento nel numero di certi globuli bianchi chiamati eosinofili (ma senza sintomi apparenti) ed eruzione cutanea.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico.

5. COME CONSERVARE X

Tenere Leukoscan fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Data di scadenza e condizioni di conservazione

Kit - 48 mesi – Conservare in frigorifero (2° C- 8°C) . Non congelare.

Materiale ricostituito e radiomarcato - 4 ore. Non conservare oltre i 25°C. Non congelare o refrigerare

Dopo l'uso, eliminare il contenitore come ogni altro rifiuto radioattivo.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene LeukoScan

Kit per la preparazione di LeukoScan marcato ^{99m}Tc.

Il kit non include il radioisotopo.

Il principio attivo è: sulesomab

Ogni flaconcino da 3 ml contiene 0.31 mg di sulesomab (IMMU-MN3 murino Fab'-SH frammenti di anticorpo antigranulocitico monoclonale).

Gli eccipienti sono:

Cloruro stannoso, diidrato

Acido acetico glaciale (tracce)

Tartrato di sodio e potassio, tetraidrato

Saccarosio

Cloruro di sodio

Acido cloridrico (tracce)

Acetato di sodio, triidrato

Azoto

Descrizione dell'aspetto di LeukoScan e contenuto della confezione

Polvere per soluzione iniettabile

Un flaconcino preparato per contenere 0.31 mg di frammento di anticorpo monoclonale liofilizzato LeukoScan.

Il flaconcino di vetro Tipo I è chiuso con un tappo grigio di gomma butile con un sigillo verde a strappo.

Formato della confezione: un flaconcino per contenitore di cartone.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Straße 69
64293 Darmstadt
Germania