

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LeukoScan 0,31 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kit voor de bereiding van met ^{99m}Tc gelabeld LeukoScan.

Elke 3 ml injectieflacon bevat 0.31 mg sulesomab (IMMU-MN3 murine Fab'-SH antigranulocyte monoclonale antilichaamdeeltjes) voor de bereiding van met ^{99m}Tc gelabeld LeukoScan. De kit bevat het radioactieve isotoop niet.

Hulpstoffen:

Sucrose (37.8 mg)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

LeukoScan is geïndiceerd voor diagnostische beeldvorming om de locatie en omvang van botinfectie/-ontsteking te bepalen bij patiënten met een vermoedelijke osteomyelitis, met inbegrip van diabetische voetulcera.

LeukoScan is niet gebruikt voor het diagnostiseren van osteomyelitis bij patiënten met sikkelcelanemie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De radioactief gelabelde oplossing moet via een intraveneuze injectie worden toegediend. Na het injecteren dient men zich van wat er nog rest van de mengseloplossing te ontdoen.

LeukoScan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is geen specifiek onderzoek uitgevoerd. Vanwege de lage dosis toegediend eiwit en de korte halfwaardetijd van ^{99m}Tc is aanpassing van de dosis bij dergelijke patiënten waarschijnlijk niet nodig.

Radiofarmaca mogen uitsluitend worden verwerkt door bevoegd personeel dat de vereiste officiële toestemming heeft om met radionucliden te werken.

Dit radioactieve geneesmiddel mag uitsluitend in ontvangst genomen, aangewend en toegediend worden door daartoe bevoegde personen in een daarvoor aangewezen klinische omgeving. De inontvangstname en opslag, het gebruik, transport en de afvalverwerking zijn onderworpen aan de voorschriften en/of de desbetreffende vergunningen van de lokale, officieel bevoegde instanties.

Onmiddellijk voor het gebruik wordt de inhoud van het flesje voor de bereiding van met ^{99m}Tc gelabeld LeukoScan in een niet-gelabelde vorm opgelost. De niet-gereconstitueerde inhoud van het flesje mag vóór het radiologisch labelen niet direct aan de patiënten worden toegediend.

Voor bereidingsinstructies, zie rubriek 6.6.

Voor herhaalde toediening, zie rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

Patiënten van wie bekend is dat zij allergisch of overgevoelig zijn voor muisproteïnen.

Zwangere vrouwen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en de nauwkeurigheid van de diagnose zijn bij personen onder de 21 jaar niet vastgesteld. Toediening van LeukoScan bij jeugdige personen dient uitsluitend plaats te vinden na zorgvuldige afweging van de mogelijke risico's en de voordelen voor de desbetreffende persoon.

Aanbevolen beeldprotocol

Immunoscintigrafie dient te worden uitgevoerd één tot acht uur na injectie.

Er was geen wezenlijk verschil in de constatering van de aan- of afwezigheid van osteomyelitis tussen het meetpunt van 1-2 uur na het injecteren ten opzichte van dat van 5-8 uur nadien. Dit lijkt erop te wijzen dat beelden kunnen worden verkregen op elk willekeurig moment tussen één en acht uur na het injecteren (wanneer het de radiologische afdeling en de patiënt het beste uitkomt.)

Bij alle opnamen dient men 1-8 uur na het injecteren planaire beelden te maken, wil het aangetaste gebied behoorlijk zichtbaar kunnen worden gemaakt, waarbij elke opname ten minste 500 k counts, of tien minuten, zal vergen. Beeldweergave in analoge en/of digitale word-mode wordt aanbevolen, met een matrix van minstens 128 x 128.

Beeldvorming kan eveneens geschieden via Single photon emission computed tomography (SPECT), waardoor osteomyelitis beter onderscheiden kan worden van infecties van zachte weefsels. De aanbevolen instellingen voor het maken van opnamen met behulp van SPECT zijn: 60 projecties over 360° via een stap-en-schiettechniek, 30 seconden per opname, met een matrix van minstens 64 x 64. Aanbevolen wordt gebruik te maken van dataprocessing via gefilterde achtergrondprojectie en reconstructie over drie vlakken (transaxiaal, coronaal en sagittaal).

Interpretatie van de beelden

Wanneer een botonderzoek positief uitvalt en beeldvorming met LeukoScan negatief, is een infectie niet waarschijnlijk. Wanneer een botonderzoek negatief uitvalt, kan beeldvorming met LeukoScan in een enkel geval een positieve respons opleveren, hetgeen er op zou kunnen wijzen dat er sprake is van een ontsteking in een vroeg stadium.

Overgevoeligheid

Wanneer stoffen worden toegediend die muisproteïnen bevatten zijn er altijd patiënten bij wie anafylactische reacties en andere vormen van overgevoeligheid optreden. Voor het geval een afweerreactie plaatsvindt, moeten daarom de geijkte voorzieningen voor onmiddellijke cardiopulmonale reanimatie aanwezig zijn, te bedienen door deskundig personeel.

Humaan Anti-Muis Antilichaam (HAMA)

Bij klinische studies waar meer dan 350 patiënten bij betrokken waren, is er geen inductie van Humaan Anti-Muis Antilichaam (HAMA) tegen deeltjes antilichaam geconstateerd. Evenmin was sprake van een verhoging van de HAMA-concentraties bij patiënten bij wie reeds HAMA aanwezig was.

Patiënten die in het verleden murine monoclonale antilichaamsstoffen toegediend kregen, zullen eerder HAMA hebben. Bij proefpersonen met HAMA is de kans op overgevoelige reacties, met als gevolg een verminderd resultaat bij het maken van opnamen, groter.

Herhaalde toediening

Er zijn vooralsnog geen gegevens beschikbaar over de veiligheid bij herhaald gebruik. Herhaalde toediening zou slechts overwogen moeten worden bij patiënten met sera die bij het deeltjesonderzoek negatief zijn gebleken voor een verhoging van het humane anti-muis antilichaam (HAMA). Ook moet rekening worden gehouden met de totale dosis straling die een patiënt in de loop der tijd heeft gekregen.

Alvorens LeukoScan opnieuw toe te dienen moeten de titers van het HAMA worden vastgesteld.

Nachtelijke paroxysmale hemoglobinuria

Het is niet waarschijnlijk dat LeukoScan zich aan leukocyten zal hechten bij patiënten met nachtelijke paroxysmale hemoglobinuria.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek verricht naar de interactie met andere middelen, maar tot dusver zijn geen interacties gerapporteerd, ook niet bij patiënten die antibiotica krijgen toegediend.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Wanneer het nodig is radiofarmaca toe te dienen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd, moet er altijd eerst zekerheid over bestaan of er al dan niet sprake is van zwangerschap. Bij elke vrouw die over tijd is moet men ervan uitgaan dat ze zwanger is, tot het tegendeel wordt bewezen. Zolang daarover onzekerheid bestaat mag de hoeveelheid straling waaraan de patiënte wordt blootgesteld niet groter zijn dan minimaal vereist is om de gewenste klinische informatie te kunnen verkrijgen. Men dient waar mogelijk om te zien naar alternatieve technieken waar geen ioniserende straling aan te pas komt.

Zwangerschap

LeukoScan is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Wanneer bij zwangere vrouwen radionuclide procedures worden toegepast, houdt dit mede in dat ook de foetus een radioactieve dosis meekrijgt. Voor LeukoScan geldt bij zwangerschap daarom een contra-indicatie. Toediening van 750 MBq LeukoScan zal een door een embryo of een foetus in een vroeg stadium geabsorbeerde dosis opleveren van naar schatting 4,1 mGy.

Borstvoeding

Alvorens over te gaan tot het toedienen van een radioactief geneesmiddel aan een moeder die borstvoeding geeft, moet worden overwogen of het onderzoek niet in alle redelijkheid kan worden uitgesteld tot de moeder met het geven van borstvoeding is gestopt. Ook moet in zo'n geval gekeken worden of er niet beter een ander radioactief geneesmiddel kan worden genomen, gezien de uitscheiding van de radioactiviteit die in de moedermelk terecht kan komen. Wanneer toediening

desondanks noodzakelijk wordt geoordeeld, moet de borstvoeding worden onderbroken en de afgekolfde moedermelk als afval worden afgevoerd.

Het is gebruikelijk om te adviseren om weer met borstvoeding te beginnen zodra de stralingsdosis voor het kind door de in de melk aanwezige concentratie niet meer boven de 1 mSv uitkomt. Vanwege de korte halfwaardetijd van zes uur bij de ^{99m}Tc kan dit reeds 24 uur nadat de met ^{99m}Tc gelabeld LeukoScan is toegediend, het geval zijn.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Geen effecten bekend.

4.8 Bijwerkingen

De volgende geringe, zelf-limiterende, zelden voorkomende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens klinisch onderzoek en zijn op zijn minst mogelijk gerelateerd aan LeukoScan: eosinofilie (3), en uitslag in het gezicht (1). Geen van deze effecten was ernstig, en ze verdwenen allen zonder verdere gevolgen.

Post-marketing ervaring omvat meer dan 70.000 verkochte flacons, met twee meldingen van zelf-limiterende allergische reacties.

1. Bij gecontroleerde onderzoeken zijn statistisch significante verminderingen van het aantal witte bloedlichaampjes (WBC) geconstateerd, gemeten 24 uur na injectie, van een gemiddelde waarde van 8.9 tot een gemiddelde waarde van 8.0 ($\times 10^3/\text{mm}^3$), waarbij de waarden binnen de normale range bleven en de oorspronkelijke waarden weer waren bereikt bij het volgende meetpunt na 10 dagen. Daarentegen werd bij niet-geïnficeerde proefpersonen 24 uur nadat LeukoScan werd toegediend een tijdelijke verhoging van het aantal WBC waargenomen. Het aantal eosinofielen nam toe van 2.7 % voor het moment van injecteren, via 2.9 % 24 uur na het injecteren tot 3.9 % na 10 dagen. Ofschoon de omvang van deze beide toenamen statistisch significant was, acht het onderzoeksteam de uitspraak gewettigd dat een en ander in klinisch opzicht zonder gevolgen voor desbetreffende patiënten bleef.

Onbekend is of de waargenomen veranderingen van het aantal WBC of eosinofielen, hoewel klinisch niet van betekenis, al dan niet het gevolg zijn van een tijdelijk effect op het functioneren van de WBC. Indien zulks het geval mocht zijn, mogen uit de resultaten van het klinisch laboratoriumonderzoek desondanks geen gevolgtrekkingen worden afgeleid voor wat betreft de mechanismen die hieraan mogelijk ten grondslag liggen. *In vitro* tests van de granulocyte functie gaven na toevoeging van het sulesomab echter geen significante veranderingen te zien.

In vitro is binding aan lymfocyten van 2-6 % positief aangetoond. Het effect op de lymfocytenfunctie is niet bepaald.

2. HAMA:

Bij geen enkele patiënt die LeukoScan kreeg toegediend is een inductie van met deeltjes reagerend humaan anti-muis antilichaam (HAMA) vastgesteld.

3. Wanneer een patiënt wordt blootgesteld aan ioniserende bestraling, moet dat te verantwoorden zijn met verwijzing naar het positieve resultaat dat men er voor elk geval afzonderlijk van verwacht. De toegediende radioactiviteit moet dusdanig zijn dat de stralingsdosis die dit tot gevolg heeft, zo laag blijft als redelijkerwijs mogelijk is, afgezet tegen de eis dat de diagnose minimaal een zeker resultaat moet hebben. Blootstelling aan ioniserende bestraling wordt in verband gebracht met de inductie van kanker en met de kans op erfelijke afwijkingen. Voor wat betreft diagnostische tests met behulp van radiofarmaca wijst bij de huidige stand van zaken alles

erop dat vanwege de lage stralingsdoses die er voor nodig zijn, de frequentie waarmee zich neveneffecten voordoen, laag zal blijven.

4. Voor de meeste diagnosetests waarbij gebruik wordt gemaakt van radiofarmaca, is de toegediende stralingsdosis (de effectieve dosis/EDE) minder dan 20 mSv. Onder bepaalde klinische omstandigheden kunnen hogere doses gerechtvaardigd zijn.

4.9 Overdosering

Hoeveel ^{99m}Tc gelabeld LeukoScan maximaal zonder enig risico kan worden toegediend, is nog niet vastgesteld. Bij klinische onderzoeken zijn enkele doses van 1.0 mg LeukoScan, gelabeld met $900 \pm 200 \text{ MBq } ^{99m}\text{Tc}$, toegediend aan 11 patiënten met uiteenlopende soorten infectie, zonder dat dit bijwerkingen teweegbracht.

Mocht het onwaarschijnlijke geval zich voordoen dat iemand door ^{99m}Tc gelabeld LeukoScan een overdosis straling oploopt, dan kan de door de patiënt opgenomen dosis worden verminderd door oraal of intraveneus een extra hoeveelheid vloeistof toe te voeren, om op die manier een vlottere uitscheiding van het radiolabel te bewerkstelligen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Diagnostisch radiofarmacon. ATC code: VO4D.

In de concentraties en activiteiten zoals gebruikt bij diagnostische procedures, is van enig farmacodynamisch effect ten gevolge van het gebruik van LeukoScan niets gebleken.

Het antilichaam (IMMU-MN3) herkent een antigenestructuur, bestaande uit een oppervlakte glycoproteïne (NCA-90) van granulocyten en als tumor markeerder, carcinoembryonisch antigeen (CEA).

In een als open geklasseerd, ongecontroleerd onderzoek onder een enkele groep van 53 patiënten met acute of chronische infectie van onbekende herkomst of omvang, werd onderzoek gedaan naar het gebruik van LeukoScan in doses oplopend van 0.1 mg tot 1.0 mg. Bij antilichaam doseringen van 0.1 mg tot 1.0 mg viel voor wat betreft de beeldvorming (gevoeligheid of specificiteit) geen effect voor de dosisrespons waar te nemen.

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat LeukoScan geen effect heeft op de bovenwaartse of benedenwaartse regulering van granulocyten, al lijkt LeukoScan zich daarentegen wel makkelijker te hechten aan geactiveerde dan aan niet-geactiveerde granulocyten.

Door LeukoScan zijn twee gecontroleerde klinische studies uitgevoerd op in totaal 175 proefpatiënten, om de veiligheid en effectiviteit van dit middel voor het opsporen en lokaliseren van osteomyelitis aan te toonen. LeukoScan had daarbij een gevoeligheid van 88.2 %, een specificiteit van 65.6 %, een nauwkeurigheid van 76.6 %, een positieve voorspellende waarde van 70.8 % en een negatieve voorspellende waarde van 85.5 %.

In een subgroep van patiënten bij wie LeukoScan direct werd vergeleken met de momenteel verkrijgbare autologe scanningproef voor witte bloedlichaampjes (WBC), ^{111m}In Indium, in enkele gevallen ^{99m}Tc , gaf LeukoScan ten opzichte van het via de WBC-scanning behaalde resultaat een statistisch significante toename te zien (87.7 % tegenover 72.6 %, waarbij $p = 0.003$ volgens de McNemar-test). Qua specificiteit viel er, vergeleken met de WBC-beelden, geen merkbare achteruitgang te constateren (67.1 % tegenover 69.4 %).

De klinische resultaten geven aan dat LeukoScan bij uiteenlopende vormen van osteomyelitis uiteenlopende resultaten kan opleveren. Het product is voor het diagnostiseren van osteomyelitis bij patiënten met diabetische voetulcera wel gevoeliger (93.9 % tegenover 80.6 %), maar minder specifiek (51.6 % tegenover 72.9 %) dan bij patiënten met ontsteking van een lang bot op andere plekken. Niettemin is er tussen beide presentaties sprake van een equivalentie qua diagnostische accuratesse (77.5 % tegenover 75.8 %). Dit verschil kan wellicht verklaard worden uit het klinische kader waarin osteomyelitis bij diabetische voetulcera wordt onderzocht, waarbij de complexiteit van de anatomie en van de pathofysiologie groter is, zodat het onderscheid tussen het zachte weefsel en botontsteking moeilijker te maken valt dan bij andere vormen van osteomyelitis van het lange bot.

Een evaluatie van de potentiële consequenties op klinisch vlak wees uit dat LeukoScan in de klinische behandeling bij 50.2 % van de 175 proefpatiënten met een vermoedelijke osteomyelitis een verandering van klinische aanpak mogelijk kon maken, resulterend in een verbeterd behandelresultaat bij 43.4 %. Bij 49.7 % heeft LeukoScan waarschijnlijk een klinische verbetering mogelijk gemaakt die met de overige beschikbare visuele diagnosemethoden niet te bereiken was geweest, waarbij opgemerkt moet worden dat de diagnose in 70.3 % van de gevallen ook alleen met LeukoScan gesteld had kunnen worden, hetgeen een indicatie is van het verdere potentieel van het middel. Deze winst werd geboekt in combinatie met een substantiële reductie (85.4 %) van het aantal patiënten voor wie daarnaast nog andere visuele diagnosemethoden vereist bleven.

Omdat LeukoScan op CEA reageert, moet er rekening mee worden gehouden dat het reageert op tumoren die CEA produceren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na de intraveneuze toediening van het produkt is farmacokinetisch onderzoek gedaan. Een uur na de infusie was de bloedspiegel 34% van de basislijn, na vier uur was dat 17% en na 24 uur 7%. De halfwaardetijd voor de distributie bedroeg ongeveer anderhalf uur, de eliminatie geschiedt voornamelijk via de nieren, waarbij 41% van het radiolabel binnen de eerste 24 uur na de toediening in de urine werd uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Met het gelabelde of het ongelabelde produkt werden slechts zeer beperkte non-klinische studies uitgevoerd. Deze studies leverden geen opmerkelijke bevindingen op. Opgemerkt moet echter worden dat deze studies geen beoordeling inhielden van de gentoxiciteit, potentiële carcinogeniciteit of de toxiciteit voor de reproductie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tinchloride dihydraat	Natriumchloride
IJszuur, (spoor)	Zoutzuur (spoor)
Natriumkaliumtartraat, tetrahydraat	Natriumacetaat, trihydraat
Suucose	Stikstof

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubrieken 6.6 of 12.

6.3 Houdbaarheid

Kit - 48 maanden

Gereconstitueerd en radioactief gelabeld materiaal - 4 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Kit - bewaren in een koelkast (2°-8°C). Niet invriezen.

Gereconstitueerd en radioactief gelabeld materiaal - Niet boven 25°C bewaren. Niet koelen of invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een injectieflacon met 0.31 mg gevriesdroogd LeukoScan monoklonaal antilichaamfragment.

De flacon van het type I is afgesloten met een grijze butylrubberen stop, verzegeld met een groene flip-off verzegeling.

Verpakkingsgrootte: één flacon per kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Lees alvorens te beginnen met de bereiding eerst de gebruiksaanwijzing volledig en aandachtig door.

LeukoScan is een steriele gelyofyliseerde formulering die per flacon 0.31 mg sulesomab bevat en tevens 0.22 mg tinchloride dihydraat, 3.2 mg kaliumnatriumtartraat tetrahydraat, 7.4 mg natriumacetaat trihydraat, 5.5 mg natriumchloride, ijszijn (spoor), zoutzuur (spoor), 37.8 mg sucrose, stikstof (vacuüm). Het beeldvormende middel, technetium-99m LeukoScan [technetium-99m sulesomab], wordt gevormd door de inhoud van de LeukoScan flacon te reconstitueren met 0.5 mL natriumchloride voor injectie gevolgd door toevoeging van 1100 MBq natriumpertechnetaat [^{99m}Tc] in 1 mL natriumchloride voor injectie. De resulterende oplossing heeft een pH van 4.5-5.5 en is uitsluitend voor intraveneus gebruik bedoeld.

Radiofarmaca dienen door de gebruiker te worden geprepareerd op een wijze die voldoet aan de vereisten inzake de waarborging van de veiligheid en de kwaliteit van het middel. Er dienen op het punt van steriliteit adequate voorzorgsmaatregelen genomen te worden, zoals vereist volgens de GMP (de Good Manufacturing Practices) voor geneesmiddelen.

Gereconstitueerde radiofarmaca dienen met waterdichte handschoenen, voldoende afscherming tegen radioactiviteit en steriele technieken te worden verwerkt. Na de reconstitutie moeten ongebruikte radiofarmaca en flacon als radioactief afval worden verwerkt en in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften worden afgevoerd.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Wijze van prepareren

1. Neem 900 ± 200 MBq vers geëluëerd natriumpertechnetaat [^{99m}Tc] (in de handel verkrijgbaar) dat niet langer dan 24 uur van tevoren is geëluëerd. Breng het uiteindelijke volume van de oplossing op 1.0 ml, met gebruikmaking van een zoutoplossing voor injectie.
2. Reinig de rubberen dop van elke flacon met bijvoorbeeld een alcoholdoekje. Voeg voor de reconstitutie van gevriesdroogd poeder 0.50 ml zoutoplossing aan de afgeschermd 3 ml flacon LeukoScan toe met een steriele wegwerpspuit.
3. Schud de inhoud van de flacon 30 seconden lang door elkaar, tot u er zeker van bent dat alles is opgelost. Radioactief labellen moet onmiddellijk na de reconstitutie van het product plaatsvinden.

4. Voeg het bereide eluaattoe aan de afgeschermd injectieflacon, schud deze en laat de labelreactie zeker tien minuten ongemoeid zijn werking doen. Het totale volume in de injectieflacon komt neer op 1.5 ml.
5. Neem, op basis van de activiteit zoals die gemeten is in de kalibrator, zoveel van de stof als nodig is om de gewenste activiteit te ontwikkelen (750 tot 1100 MBq ^{99m}Tc ; zie hiervoor onder Wijze van dosering en toediening). Met ^{99m}Tc gelabeld LeukoScan is binnen tien minuten te gebruiken en met de toediening ervan dient niet langer dan vier uur na de bereiding te worden gewacht. Met ^{99m}Tc gelabeld LeukoScan kan na de reconstitutie bij kamertemperatuur bewaard worden. Na reconstitutie niet koelen.
6. Alvorens het middel toe te dienen, dient de oplossing visueel onderzocht te worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuringen and kwaliteitscontroletesten dienen te worden uitgevoerd (zie rubriek 12). Wanneer een van beide het geval is, dient men zich van het middel te onthouden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Strasse 69
64293 Darmstadt
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/032/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 1997

Datum van laatste hernieuwing: 20.05.2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de laatste variatie of overschrijving: DD/MM/JJJJ

11. DOSIMETRIE

Voor dit geneesmiddel is het karakteristieke effectieve dosisequivalent ten gevolge van een toediening van 750 MBq: 7.7 mSv voor een patiënt van 70 kg.

Technetium [^{99m}Tc] vervalt onder emissie van gammastraling met een energie van 140 keV en een halfwaardetijd van 6 uur tot technetium [^{99}Tc], hetgeen als quasi stabiel kan gelden.

In tabel 1 staan de geabsorbeerde stralingsdoses vermeld zoals die bij benadering gelden voor de gemiddelde volwassen patiënt van 70 kg, na intraveneuze toediening van LeukoScan, gelabeld met 750 MBq aan ^{99m}Tc . Bij de schatting van de doses is uitgegaan van een lediging van de blaas met een interval van twee uur. De waarden werden berekend volgens de *Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD)*.

Tabel 1

Samenvatting van de stralingsdosimetrie voor normale organen bij de gemiddelde volwassene patiënt (70 Kg) bij een intraveneuze dosis LeukoScan, gelabeld met 750 MBq aan ^{99m}Tc (geschatte dosis bij 13 proefpersonen en 26 toedieningen)	
LeukoScan [^{99m}Tc]	
Organen	Gemiddelde dosis $\mu\text{Gy/MBq}$
Nieren	44.9
Urineblaaswand	21.5
Milt	15.7
Hartwand	11.8
Longen	10.0
Lever	9.0
Botoppervlakken	8.0
Bijnieren	7.2
Rode Merg	7.1
Alveesklier	6.8
Schildklier	6.7
Galblaas	6.2
Baarmoeder	5.9
Eierstokken	4.9
Dunne darm	4.8
Maag	4.8
Bovenste Dikkedarmwand	4.7
Onderste Dikkedarmwand	4.7
Thymus	4.5
Lichaam Totaal	4.2
Spieren	3.5
Testes	3.0
Borsten	2.8
Hersenen	2.4
Huid	2.1
Effectieve Dosis Equivalent	10.3
Effectieve Dosis	8.0
* Effectieve dosisequivalent en de effectieve dosis worden aangeduid in microSv/MBq	

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Kwaliteitscontrole

LeukoScan wordt gereconstitueerd in een isotone natriumchloride injectie van 0.5 ml. Na oplossing wordt 1 ml natriumpertechnetaat ^{99m}Tc toegevoegd.

De aanbevolen dosering bedraagt voor volwassenen 0.25 mg Fab' deeltjes, geklasseerd als 900 ± 200 MBq technetium ^{99m}Tc pertechnetaat (circa 1.2 ml).

Stel de radiochemische zuiverheid onmiddellijk vast na het radiolabellen van het antilichaam en het verdunnen van een monster van 10 ml met 1.5 ml zoutoplossing met instant Thin Layer Chromatography op 1 bij 9 cm grote strookjes van glasvezel die met silicagel zijn geïmpregneerd, en gebruik als oplosmiddel daarvoor aceton. Neem het strookje weg zodra vloeistoffront nog 1 cm van de top van het strookje verwijderd is, snijd het in tweeën en plaats de strookjes dan elk in een ander

glazen buisje. Tel in elk buisje de gamma counts met een gamma-scintilatie-teller, dosiskalibrator of radiochromatogram analysator. Bereken het percentage vrij technetium als volgt:

$$\% \text{ vrij technetium} = \frac{\text{Activiteit op bovenhelft van het strookje} \times 100}{\text{Totale activiteit}}$$

De radioactief gelabelde stof mag niet meer dan 10% aan vrij technetium bevatten.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN) EN >HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING, VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
- C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN>**

**A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E)
BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van het (de) biologisch werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Niet van toepassing.

**C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP <DE BUITENVERPAKKING><EN> <DE PRIMAIRE VERPAKKING>
MOETEN WORDEN VERMELD**

VERPAKKINGSETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LeukoScan 0,31 mg poeder voor oplossing voor injectie
sulesomab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke flacon bevat 0.31 mg sulesomab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Elke flacon bevat tinchloride, natriumchloride, natriumkaliumtartraat, natriumacetaat, sucrose en stikstof.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
0,31 mg sulesomab

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Na het mengen met Tc, moet het eindproduct worden weggegooid volgens de lokale voorschriften voor radioactief afval.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast (2°-8°C). Niet invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Na gebruik dient de flacon te worden weggegooid volgens voorschriften voor radioactief afval.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Straße 69
D-64293 Darmstadt
Duitsland
Telefoon: +49-6151- 66 715 66
Fax: +49-6151-66 715 77
Email: europe@immunomedics.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/032/001

13. PARTIJNUMMER

Batch#

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

U.R.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP HET FLESJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

LeukoScan 0,31 mg poeder voor oplossing voor injectie
0.31 mg gevriesdroogde sulesomab, tinchloride en stabilisatoren. Voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor intraveneus gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJJ

4. PARTIJNUMMER

Batch #

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Bevat 0.31 mg gevriesdroogde sulesomab, tinchloride en stabilisatoren.

6. OVERIGE

Reconstitueren met steriele, niet-pyrogene ^{99m}Tc Na pertechnetaat.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

LeukoScan (0.31 mg poeder voor oplossing voor injectie) (sulesomab)

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

In deze bijsluiter:

1. Wat is X en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u X <inneemt> <gebruikt>
3. Hoe wordt X <ingenomen> <gebruikt>
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u X
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS LEUKOSCAN EN WAAR WORDT HET VOOR GEBRUIKT?

Een antilichaam is een natuurlijke stof die door het lichaam zelf wordt aangemaakt en die zich aan lichaamsvreemde stoffen vasthecht, om ervoor te zorgen dat deze uit het lichaam verdwijnen. Ieder mens produceert allerlei soorten antilichamen.

LeukoScan (sulesomab) is een speciaal soort antilichaam dat zich vasthecht aan de oppervlakte van bepaalde bloedlichaampjes, leukocyten genaamd. De stof wordt geproduceerd door muizen, maar zo gezuiverd dat het bij mensen kan worden toegepast. Wanneer het gecombineerd wordt met de isotoop van radioactief technetium en vervolgens in uw ader wordt ingespoten, zal het elke ongewone opeenhoping van witte bloedlichaampjes opsporen, om zich daar dan aan vast te hechten. Eén tot acht uur later na de injectie laat men u op een speciale tafel liggen en worden er met standaard camera's voor radioactieve stoffen opnamen gemaakt. Daardoor is uw arts beter in staat een diagnose van uw ziekte vast te stellen en de ernst ervan te bepalen. Dit doet de arts door gebruik te maken van een speciale camera die radioactieve plekken zichtbaar maakt om te zien waar de infecties zich bevinden. Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

LeukoScan wordt toegepast om te kunnen vaststellen of lange botten al dan niet geïnfecteerd zijn. De arts zal de LeukoScan eerst mengen met de radioactieve isotoop van technetium en meteen daarna bij u in de ader spuiten. Eén tot acht uur later zult u op een speciale tafel worden gelegd, waarna er foto's worden gemaakt met gewone nucleaire camera's, om te zien waar de infectiehaarden zich bevinden.

LeukoScan is een antilichaamfragment dat zich hecht aan technetium, een radioactief bestanddeel. LeukoScan wordt toegepast bij patiënten van wie vermoed wordt dat ze een infectie hebben die bekend staat als botmerginfectie. Het antilichaam is in staat om zich te hechten aan het oppervlak van witte bloedlichaampjes die doordringen tot in het gebied waar de infectie zit.

Zodra dit gebeurt, kan de arts bepalen waar de infectie zich bevindt door gebruik te maken van een speciale camera die radioactiviteit zichtbaar kan maken. Tevens kan de arts dan zien hoe groot de

aandoening precies is. Daardoor is hij beter in staat vast te stellen of er inderdaad van een dergelijke infectie sprake is en welke behandeling daarvoor moet worden gekozen.

2. VOORDAT U LEUKOSCAN GAAT GEBRUIKEN

Gebruik LeukoScan 0,31 mg poeder voor oplossing voor injectie niet

- Als u van uzelf weet dat u allergisch bent voor eiwitten die van muizen afkomstig zijn, dan moet u dat uw arts laten weten. In dat geval zult u normaal gesproken geen LeukoScan toegediend krijgen.

Wees extra voorzichtig met LeukoScan

- Het is altijd mogelijk dat iemand die LeukoScan toegediend heeft gekregen een ernstige allergische afweerreactie vertoont. Om die reden zal uw arts u na dit middel te hebben toegediend gedurende een korte periode onder strenge observatie houden.
- Als u reeds eerder LeukoScan toegediend hebt gekregen, of een andere stof die vervaardigd is uit antilichaam afkomstig van muizen, zal uw arts u een bloedproef afnemen, om er zeker van te zijn dat u daar geen allergie tegen hebt ontwikkeld.
- Wanneer de oplossing met LeukoScan kleine deeltjes of verkleuringen bevat, mag deze niet gebruikt worden.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Tot dusver zijn geen interacties met andere geneesmiddelen gerapporteerd.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van LeukoScan met voedsel en drank

Er zijn geen studies naar de effecten van voedsel/drank uitgevoerd.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

- Als u zwanger bent mag u geen LeukoScan toegediend krijgen.

Borstvoeding

- Wanneer u borstvoeding geeft, moet u daar minstens de eerste 24 uur nadat u LeukoScan toegediend hebt gekregen mee wachten.

Het gebruik van radiofarmaca

- Radiofarmaca mogen uitsluitend worden verwerkt door bevoegde personeel dat de vereiste officiële toestemming heeft om met radionucliden te werken.
- Dit radioactieve geneesmiddel mag uitsluitend in ontvangst genomen, aangewend en toegediend worden door daartoe bevoegde personen in een daarvoor aangewezen klinische omgeving. De inontvangstname en opslag, het gebruik, transport en de afvalverwerking zijn onderworpen aan

de voorschriften en/of de desbetreffende vergunningen van de lokale, officieel bevoegde instanties.

- Radiofarmaca dienen door de gebruiker te worden geprepareerd op een wijze die voldoet aan de vereisten inzake de waarborging van de veiligheid en de kwaliteit van het middel. Er dienen op het punt van sterilisatie adequate voorzorgsmaatregelen genomen te worden, zoals vereist volgens de GMP (de Good Manufacturing Practices) voor geneesmiddelen.
- Na het gebruik moet het flesje als radioactief afval worden afgevoerd.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen studies naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken uitgevoerd.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van LeukoScan

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE WORDT LEUKOSCAN GEBRUIKT

Dosering

U zult één enkele dosis krijgen van 0.25 mg LeukoScan. Daarin zit technetium, een radioactieve isotoop, en wel in een hoeveelheid van 740-1110 MBq.

Methode en wijze van toediening

Uw arts zal in totaal 1.5 ml LeukoScan en technetium, de radioactieve isotoop, klaarmaken. 0.25 mg LeukoScan zal gelabeld worden met 740-1110 MBq technetium. Deze stof zal vervolgens bij u in de ader worden gespoten. Dit is een veilige dosis radioactiviteit die binnen 24 uur weer uit uw lichaam zal verdwijnen.

Frequentie van de toediening

LeukoScan wordt voor elke injectie apart klaargemaakt. Wanneer uw arts mocht besluiten u het middel na enkele weken of maanden nog een keer toe te dienen, moet er eerst een bloedproef bij u worden afgenomen, om te zien of u geen allergie tegen LeukoScan hebt ontwikkeld.

Wat u moet doen als u meer van LeukoScan toegediend heeft gekregen dan zou mogen

De maximale hoeveelheid LeukoScan die kan worden toegediend, is nog niet komen vast te staan. Er zijn patiënten geweest die wel vier keer zoveel van het middel hebben toegediend gekregen als aan u zal worden gegeven, zonder dat ze daar nadelige gevolgen van ondervonden.

Mocht het onwaarschijnlijke geval zich voordoen dat iemand door LeukoScan een overdosis straling oploopt, dan kan de door de patiënt opgenomen dosis worden verminderd door oraal of intraveneus een extra hoeveelheid vloeistof toe te voeren, om op die manier een vlottere uitscheiding van het radiolabel te bewerkstelligen.

Als u stopt met het gebruik van LeukoScan

LeukoScan wordt bereid voor een eenmalige injectie.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan LeukoScan bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Er zijn enige bijwerkingen bekend, al zijn het er niet veel. Zo is er onder meer een toename geconstateerd van het aantal witte bloedlichaampjes van de soort die bekend staat onder de naam eosinofielen (zonder dat dit overigens tot verdere symptomen leidde). Ook huiduitslag kwam voor.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. HET BEWAART U LEUKOSCAN

Houdbaarheid

Kit - 48 maanden. Bewaren in een koelkast (2°C-8°C). Niet invriezen.

Gereconstitueerd en radioactief gelabeld materiaal - 4 uur. Niet boven 25°C opslaan. Niet koelen of vriezen.

Na gebruik dient de flacon te worden weggegooid volgens voorschriften voor radioactief afval.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat LeukoScan

Kit voor de bereiding van ^{99m}Tc-gelabeld LeukoScan.

De kit bevat geen radioisotoop.

De werkzaam bestanddeel is: sulesomab

Iedere flacon van 3 ml bevat 0,31 mg sulesomab (IMMU-MN3 muis Fab'-SH antigranulocyt monoclonaal antilichaam fragment).

Het andere bestanddeelen zijn:

Tinchloride dihydraat	Natriumchloride
IJsazijn, (spoor)	Zoutzuur (Spoor)
Natriumkaliumtetrataat, tetrahydraat	Natriumacetaat, trihydraat
Sucrose	Stikstof

Hoe ziet LeukoScan er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Poeder voor oplossing voor injectie

Eén flacon is zo bereid dat deze 0,31 mg gelyofiliseerd LeukoScan monoclonaal antilichaam fragment bevat.

De type I glazen flacon is afgesloten met een grijze butylrubberen stop, verzegeld met een groene flip-off verzegeling.

Verpakkingsgrootte: één flacon per kartonnen doos.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Strasse 69

64293 Darmstadt
Duitsland

Geneesmiddel niet langer geregistreerd