

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

LeukoScan 0,31 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sett til fremstilling av ^{99m}Tc -merket LeukoScan.

Hvert hetteglass på 3 ml inneholder 0,31 mg sulesomab (IMMU-MN3 murine Fab'-SH antigranulocyt monoklonale antistoff-fragmenter) for tilberedning av ^{99m}Tc -merket LeukoScan. Settet inneholder ikke radioisotopen.

Hjelpestoffer:

Sukrose (37,8 mg)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til diagnostisk bruk.

LeukoScan brukes til billeddiagnostisk fremstilling for å lokalisere og bedømme omfanget av infeksjon/inflammasjon i knokler hos pasienter hvor det er mistanke om osteomyelitt, inkludert pasienter med diabetisk fotsår.

LeukoScan har ikke vært brukt til diagnostisering av osteomyelitt hos pasienter med sigdcelleanemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Den radioaktivt merkede oppløsningen skal administreres som intravenøs injeksjon. Alle eventuelle rester av den rekonstituerte oppløsningen skal kastes etter bruk.

Bruk av LeukoScan hos barn anbefales ikke.

Det er ikke utført formelle studier hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Imidlertid er justering av dosen sannsynligvis ikke nødvendig hos slike pasienter, på grunn av den lave proteinbindelsen som administreres og den korte halveringstiden til ^{99m}Tc .

Radioaktive legemidler skal kun anvendes av kvalifisert personell som har nødvendig tillatelse til bruk og håndtering av radionuklider.

Dette radioaktive legemiddelet må kun mottas, anvendes og administreres av autorisert personell i spesielt angitte kliniske områder. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og kassering av legemidlet skal skje i henhold til gjeldende lovgivning og/eller relevante godkjennelser fra lokale offentlige myndigheter.

Umiddelbart før bruk skal hetteglassets innhold rekonstitueres i umerket form for å tilberede LeukoScan [^{99m}Tc]. Det ikke-rekonstituerte innholdet av hetteglasset skal ikke gis direkte til pasienter før radiomerking.

For fremstilling se pkt 6.6.

Se pkt. 4.4 for gjentakelse av undersøkelsen.

4.3 Kontraindikasjoner

Pasienter med kjente allergier eller overfølsomhet overfor museproteiner.

Graviditet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og diagnostisk presisjon hos pasienter under 21 år er ikke fastsatt. Administrasjon av LeukoScan hos yngre pasienter bør kun utføres etter vurdering av mulige fordeler og mulige risiko hos den enkelte.

Anbefalt fremgangsmåte for bruk

Immunscintigrafi skal utføres mellom én og åtte timer etter injeksjon.

Det var i hovedsak ingen forskjell i påvisning av nærvær eller fravær av osteomyelitt mellom tidsområdene 1-2 timer og 5-8 timer etter injeksjon. Dette tyder på at undersøkelsen kan utføres når som helst mellom én og åtte timer etter injeksjon, dvs. når det passer for sykehusavdelingen og pasienten.

1-8 timer etter injeksjonen bør det tas bilder med minst 500 k counts eller 10 minutter pr. avbildning i alle plan som er nødvendig for å få tilstrekkelig oversikt over det aktuelle området. Avbildning i analog- og/eller digital word modus, og med en matrix på minst 128 x 128, anbefales.

”Single photon emission” computertomografi (SPECT) kan også utføres, og kan hjelpe til å differensiere osteomyelitt fra infeksjoner i bløtvev. Anbefalte SPECT-parametre er: 60 projeksjoner i en 360° ”step-and-shoot”-teknikk og 30 sekunder pr. avbildning med matrix på minst 64 x 64. Databehandling med filtrert tilbakeprojeksjon og rekonstruksjon i tre plan (transaksialt, koronalt og sagittalt) anbefales.

Vurdering av bildene

Når en skjelettscintigrafi er positiv og undersøkelse med LeukoScan er negativ, er det ikke sannsynlig at det foreligger en infeksjon.

Når en skjelettscintigrafi er negativ, kan undersøkelse med LeukoScan i sjeldne tilfeller være positiv, og dette kan være indikasjon på tidlig osteomyelitt.

Overfølsomhet

Det finnes alltid en mulighet for anafylaktiske- og andre overfølsomhetsreaksjoner når museprotein gis til pasienter. Gjenopplivingsutstyr og personell med adekvat opplæring skal være til stede slik at de øyeblikkelig kan gripe inn ved en eventuell anafylaktisk reaksjon.

Humant Antimus Antistoff (HAMA)

Kliniske undersøkelser med over 350 pasienter har ikke påvist induksjon av humant antimus antistoff (HAMA) overfor antistoff-fragmenter, det har heller ikke vært noen økning av HAMA-nivå hos pasienter med preeksisterende HAMA.

Pasienter som tidligere har fått murine monoklonale antistoffer, har økt sannsynlighet for å ha HAMA. Hos pasienter med HAMA er det større risiko for overfølsomhetsreaksjoner og lavere nytte av undersøkelsen.

Gjentatt administrasjon

Hittil finnes det kun få data om sikkerheten ved gjentatt administrasjon. Gjentatt administrasjon skal kun vurderes for pasienter hvis sera ikke viser økning av humant antimus antistoff (HAMA) i fragment-testen. Pasientens totale stråledose skal også tas i betraktning.

HAMA-titer skal måles før gjentatt behandling med LeukoScan.

Paroksysmal nokturn hemoglobinuri.

LeukoScan antas ikke å binde seg til leukocytter hos pasienter med paroksysmal nokturn hemoglobinuri.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Formelle interaksjonsstudier med andre legemidler er ikke utført, men ingen interaksjon med andre legemidler er så langt beskrevet. Dette inkluderer også pasienter som får antibiotika.

4.6 Graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Når det er nødvendig å administrere radioaktive legemidler til kvinner i fertil alder, skal en alltid vurdere eventuell pågående graviditet. Alle kvinner med lite eller ingen menstruasjon skal antas å være gravide inntil det motsatte er bevist. Ved usikkerhet om dette, er det viktig å bruke lavest mulig stråledose som er forenlig med å oppnå ønsket klinisk informasjon. Alternative teknikker som ikke medfører ioniserende stråling, bør overveies.

Graviditet

LeukoScan er kontraindisert under graviditet.

Isotopundersøkelser hos gravide kvinner medfører også strålingsdoser hos fosteret. LeukoScan er kontraindisert under graviditet. Administrasjon av 750 MBq LeukoScan gir en antatt absorbert dose på 4,1 mGy til et embryo eller foster på tidlig stadium.

Amming

Før et radioaktivt legemiddel administreres til en ammende kvinne, bør en overveie om undersøkelsen kan utsettes til kvinnen har sluttet å amme, og om den mest hensiktsmessige type radioaktivt legemiddel er valgt med tanke på at radioaktivitet skilles ut i brystmelk. Hvis administrasjon anses for nødvendig, skal ammingen avbrytes og pumpet melk kastes. Det er vanlig å anbefale at amming kan gjenopptas når nivået i melken ikke vil gi en strålingsdose større enn 1 mSv til barnet. På grunn av den korte halveringstiden til ^{99m}Tc på seks timer, kan en forvente at dosen i morsmelken er lavere enn 1 mSv 24 timer etter administrasjon av LeukoScan [^{99m}Tc].

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende milde, selvbegrensende og sjeldne bivirkninger er rapportert i kliniske studier og vurdert som i hvert fall mulig knyttet til LeukoScan: eosinofili (3) og utslett i ansiktet (1). Ingen av disse ble ansett som alvorlige og alle forsvant uten varige mén.

Etter markedsføring er det solgt over 70 000 hetteglass. Det er rapportert to tilfeller av selvbegrensende allergiske reaksjoner.

1. En statistisk signifikant reduksjon i antall leukocytter ble observert i kontrollerte undersøkelser 24 timer etter injeksjon, fra en middelverdi på 8,9 til en middelverdi på 8,0 ($\times 10^3/\text{mm}^3$), men verdien holdt seg innenfor normalområdet og hadde vendt tilbake til verdien før injeksjon ved neste måling 10 dager senere. Hos pasienter uten infeksjon ble det derimot observert en forbigående stigning i antall leukocytter 24 timer etter administrasjon av LeukoScan. Antall eosinofile økte fra 2,7 % før injeksjon til 2,9 % 24 timer etter injeksjon, og til 3,9 % etter 10 dager, i begge tilfeller en statistisk signifikant økning. Økningen ble vurdert av forskerne til å være av slik størrelsesorden at den er uten klinisk konsekvens for den enkelte pasient.

Det er ikke kjent om de observerte endringene i antall leukocytter eller eosinofile celler skyldes en forbigående innvirkning på leukocyt-funksjonen, selv om de er uten klinisk betydning. Om dette er tilfelle, kan en ikke trekke noen konklusjoner angående underliggende mekanisme(r) ut fra de kliniske laboratorieresultatene. *In vitro* granulocyt-funksjonstester viste imidlertid ingen signifikant endring når sulesomab (IMMU-MN3 murine Fab'-SH) ble administrert.

In vitro er det vist en positiv binding til lymfocytter på opptil 2 – 6 %. Innvirkning på lymfocyt-funksjonen er ikke fastsatt.

2. HAMA:
Det er ikke observert induksjon av humant antimus-antistoff (HAMA) overfor antistoff-fragmenter hos noen pasient som har fått LeukoScan.
3. Eksponering for ioniserende stråling må for hver pasient rettferdiggjøres på bakgrunn av forventet fordel av behandlingen. Stråledosen må være den lavest mulige som er forenlig med å oppnå ønsket klinisk informasjon. Ioniserende stråling er forbundet med utvikling av kreft og mulighet for utvikling av arvelige defekter. Når det gjelder diagnostiske nukleærmedisinske undersøkelser, antas det på grunnlag av nåværende dokumentasjon at slike bivirkninger kun vil opptre i sjeldne tilfeller ettersom strålingsdosene er så lave.
4. I de fleste diagnostiske undersøkelser innen nukleærmedisin, er strålingsdosen som gis (effektiv dose/ED₀₁) mindre enn 20 mSv. Høyere doser kan i visse kliniske tilfeller være indisert.

4.9 Overdosering

Den maksimale dosen LeukoScan [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] som med trygghet kan administreres, er ikke fastsatt. I kliniske undersøkelser ble enkeldoser på 1,0 mg LeukoScan merket med $900 \pm 200 \text{ MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ gitt til 11 pasienter med forskjellige infeksjonstyper, og det var ingen bivirkninger ved denne dosen.

Hvis en overdose med radioaktivitet i forbindelse med LeukoScan [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] mot formodning skulle bli gitt, kan pasientens absorberte dose reduseres ved økt oralt eller intravenøst væskeinntak for å fremme utskillelsen av det radioaktive stoffet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diagnostisk radioaktivt legemiddel ATC-kode: VO4D

I de konsentrasjoner og aktivitetsmengder som brukes til diagnostikk, ser det ikke ut til at LeukoScan har noen farmakodynamiske virkninger.

Antistoffet (IMMU-MN3) gjenkjenner en antigenstruktur som er felles for et granulocyttoverflateglykoprotein (NCA-90) og tumormarkøren, karsinoembryonalt antigen (CEA).

I en ukontrollert, enkeltgruppe, åpen undersøkelse med 53 pasienter med akutte eller kroniske infeksjoner av ukjent opprinnelse eller omfang, ble LeukoScan-doser fra 0,1 til 1,0 mg undersøkt. Det var ingen dose-responseeffekt for undersøkelsens effektivitet (sensitivitet eller spesifisitet) for antistoffdoser i dette doseringsintervallet.

In vitro undersøkelser har vist at LeukoScan ikke har noen innvirkning verken på opp- eller nedregulering av granulocytter, men LeukoScan later til å binde sterkere til aktiverte enn til hvilende granulocytter.

Basert på to kontrollerte kliniske studier av LeukoScan som ble utført for å demonstrere produktets sikkerhet og effektivitet når det gjelder å vise tilstedeværelse og lokalisering av osteomyelitt hos i alt 175 evaluerbare pasienter, hadde LeukoScan sensitivitet 88,2 %, spesifisitet 65,6 %, nøyaktighet 76,6 %, positiv prediksjonsverdi 70,8 % og negativ prediksjonsverdi 85,5 %.

I en undergruppe av pasienter hvor LeukoScan ble direkte sammenlignet med den da tilgjengelige autologe skanningstesten for leukocytter som brukte ^{111}In -merking (av og til $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -merking), viste LeukoScan en statistisk signifikant økning i sensitivitet i forhold til den som ble oppnådd med leukocyt-skanning (87,7 % mot 72,6 %, $p = 0,003$ med McNemars test), uten merkbar reduksjon i spesifisitet (67,1 % mot 69,4 %).

De kliniske resultatene viser at LeukoScan kan gi forskjellige resultater ved forskjellige former for osteomyelitt. Produktet er mer følsomt (93,9 % mot 30,5 %), men mindre spesifikt (51,6 % mot 72,9 %), når det gjelder diagnostisering av osteomyelitt hos pasienter med diabetiske fotsår enn hos pasienter med osteomyelitt i lange rørknokler. Diagnostisk presisjon er imidlertid ekvivalent for disse to formene (henholdsvis 77,5 % og 75,8 %). Forskjellen kan muligens forklares ved at den anatomiske og patofysiologiske kliniske situasjonen er mer komplisert ved osteomyelitt i diabetisk fot, noe som gjør at differensiering mellom infeksjon i bløtvev og knokler er vanskeligere enn ved andre former for osteomyelitt i rørknokler.

En evaluering av LeukoScans potensielle kliniske betydning viste at LeukoScan kunne forandre den kliniske behandlingen hos 60,2 % eller forbedre klinisk resultat hos 43,4 % av de 175 evaluerbare pasientene med mistenkt osteomyelitt. Hos 49,7 % av pasientene ble det antatt at LeukoScan ville gi kliniske fordeler som ikke kunne oppnås med andre diagnostiske undersøkelsesmetoder, med mulighet for at diagnosen kunne ha blitt stilt med LeukoScan alene hos 70,3 % av pasientene. Disse fordelene må også sees i sammenheng med en vesentlig reduksjon (85,4 %) i antallet pasienter som ellers ville hatt behov for andre diagnostiske undersøkelser.

Etttersom LeukoScan kryssreagerer med CEA, bør en være oppmerksom på at det kan reagere med CEA-produserende svulster.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske undersøkelser ble utført etter intravenøs administrasjon av produktet. En time etter infusjon var blodnivået 34 % av startnivået, 17 % etter 4 timer og 7 % av startnivået etter 24 timer. Distribusjonshalveringstiden var ca. 1,5 timer. Utskillelse skjer i hovedsak gjennom nyrene, med 41 % av radioaktive stoffer utskilt i urin i løpet av de første 24 timene etter administrasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er kun utført svært begrensede prekliniske undersøkelser med enten merket eller umerket stoff. Disse viste ingen bemerkelsesverdige resultater. Disse undersøkelsene evaluerte imidlertid ikke gentoksisitet, karsinogent potensial eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tinn(II)kloriddihydrat	Natriumklorid
Iseddik (spor)	Saltsyre (spor)
Kaliumnatriumtartrattetrahydrat	Natriumacetattrihiydrat
Sukrose	Nitrogen

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt 6.1 eller 12.

6.3 Holdbarhet

Sett: 48 måneder.

Rekonstituert og radiomerket stoff: 4 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Sett: Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Må ikke fryses.

Rekonstituert og radiomerket stoff: Oppbevares ved høyest 25 °C. Må ikke oppbevares i kjøleskap eller i fryser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ett hetteglass inneholder 0,31 mg frys tørret LeukoScan monoklonale antistoff-fragmenter.

Hetteglasset av type I er lukket med en grå butyl gummipropp med grønn flip-off forsegling.

Pakningsstørrelse: ett hetteglass pr. eske.

6.6 Spesielle forhold/regler for destruksjon og annen håndtering

Les hele bruksanvisningen grundig før tilberedningen startes.

LeukoScan er en steril, lyofilisert formulering som inneholder 0,31 mg sulesomab per hetteglass samt 0,22 mg tinn(II)kloriddihydrat, 3,2 mg kaliumnatriumtartrattetrahydrat, 7,4 mg natriumacetattrihiydrat, 5,5 mg natriumklorid, spor av iseddik, spor av saltsyre, 37,8 mg sukrose, nitrogen (vakuum).

Monomerket, technetium-99m LeukoScan [technetium-99m sulesomab] lages ved rekonstituering av innholdet av LeukoScanglasset med 0,5 ml natriumklorid injeksjonsvæske, deretter tillegg av 1100 MBq natriumpertechnetat [99mTc] i 1 ml natriumklorid injeksjonsvæske. Den endelige oppløsningen har pH 4,5 – 5,5 og er kun til intravenøs bruk.

Radioaktive legemidler skal tilberedes av brukeren på en måte som tilfredsstiller både kravene til strålebeskyttelse og legemiddelkvalitet. Det skal tas nødvendige aseptiske forholdsregler som er i overensstemmelse med kravene i "Good Manufacturing Practices" (GMP) for legemidler.

Rekonstituerte radioaktive legemidler skal håndteres med vanntette hansker, tilstrekkelig beskyttelse mot radioaktivitet, og aseptisk teknikk.

Etter rekonstituering skal ubrukte radioaktive legemidler og hetteglass håndteres som radioaktivt avfall og destrueres i overensstemmelse med lokale bestemmelser.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Fremstillingsmetode

1. Bruk $900 \pm 200 \text{ MBq } ^{99m}\text{Tc}$ -natriumpertechnetat-eluat som er tilgjengelig i handelen, og som er eluert innen de siste 24 timer. Bruk en saltvannsoppløsning, og juster det endelige volumet av eluatet til 1,0 ml.
2. Rens gummiproppen på hvert hetteglass med f. eks. en klut vætet med alkohol. For å oppløse frysetørret pulver, brukes en steril engangs-injeksjonssprøyte til å sprøyte 0,50 ml saltvannsoppløsning inn i det beskyttede LeukoScan 3-ml hetteglasset.
3. Vend og rist innholdet av hetteglasset forsiktig i 30 sekunder slik at det løser seg opp. Radiomerking må gjøres så snart produktet er rekonstituert.
4. Tilsett denne oppløsningen til det beskyttede hetteglasset, rist, og la merkningsreaksjonen gå sin gang i ti minutter. Det totale volumet i hetteglasset tilsvarer nå 1,5 ml.
5. På bakgrunn av den aktivitet som måles i dosekalibratoren, trekkes ut en tilstrekkelig mengde av produktet som vil gi ønsket effekt ($750\text{--}1100 \text{ MBq } ^{99m}\text{Tc}$, se avsnittet om Dosering og administrasjonsmåte). LeukoScan [^{99m}Tc] kan brukes etter ti minutter, og skal anvendes i løpet av fire timer etter tilberedelse. LeukoScan [^{99m}Tc] kan oppbevares ved romtemperatur etter merking. Ikke sett i kjøleskap etter rekonstituering.
6. Før administrasjon skal oppløsningen inspiseres for å se om det finnes partikler og misfarging, og kvalitetskontroll skal utføres (se pkt. 12). Hvis noe av dette er tilstede, skal produktet kasseres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/033/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. februar 1997

Dato for siste fornyelse: 20.05.2007

10. OPPDATERINGSDATO

Dato for godkjenning av siste endring eller overføring: DD/MM/ÅÅÅÅ

11. DOSIMETRI

For dette legemidlet er effektiv doseekvivalent fra en administrert aktivitet på 750 MBq typisk 7,7 mSv for en person på 70 kg.

Technetium [^{99m}Tc] brytes ned med emisjon av gammastråler med energi på 140 keV og halveringstid på 6 timer til technetium [^{99}Tc] som kan betraktes som kvasistabil.

Estimert absorbert strålingsdose for en gjennomsnittlig, voksen pasient (70 kg) fra intravenøs administrasjon av LeukoScan merket med 750 MBq technetium-99m gis i Tabell 1. Disse doseberegningene forutsetter vannlating med 2-timers intervaller. Verdiene ble kalkulert i henhold til Medical Internal Radiation Dosimetry.

Tabell 1

Oversikt over normal organdosimetri for en gjennomsnittlig, voksen pasient (70 kg) fra en intravenøs dose med LeukoScan merket med 750 MBq technetium-99m [Doseberegning fra 13 pasienter, 26 administrasjoner]	
LeukoScan [^{99m}Tc]	
Organ	Gjennomsnittlig dose mSv/MBq
Nyrer	44,9
Urinblærens vegg	21,5
Milt	15,7
Hjertevegg	11,8
Lunger	10,0
Lever	9,0
Knokkeloverflater	8,0
Binyrer	7,2
Rød beinmarg	7,1
Pankreas	6,8
Skjoldbruskkjertel	6,7
Galleblærens vegg	6,2
Livmor	5,9
Eggledere	4,9
Tynntarm	4,8
Magesekk	4,8
Øvre tykktarmsvegg	4,7
Nedre tykktarmsvegg	4,7
Thymus	4,5
Hale kroppen	4,2
Muskler	3,5
Testikler	3,0
Bryst	2,8
Hjerne	2,4
Hud	2,1
Effektiv dose-ekvivalent*	10,3
Effektiv dose*	8,0
* Effektiv dose-ekvivalent og effektiv dose er oppgitt i enheten $\mu\text{Sv/MBq}$.	

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Kvalitetskontroll

LeukoScan rekonstitueres med 0,5 ml isoton natriumklorid injeksjonsvæske. Etter oppløsning tilsettes 1 ml natriumpertechnetat [^{99m}Tc].

Anbefalt dose for voksne er 0,25 mg Fab' fragment merket med 900 ± 200 MBq technetium ^{99m}Tc perteknetat (ca. 1,2 ml).

Etter radiomerking av antistoff-fragmentet og fortynning av en 10 μl prøve med 1,5 ml natriumkloridoppløsning, skal radiokjemisk renhet øyeblikkelig bestemmes ved bruk av "Instant Thin Layer Chromatography" på 1 x 9 cm glassfiberstrimler impregnert med silika gel, med aceton som løsemiddel. Når væskefronten er ca. 1 cm fra strimmelens øverste kant, tas strimmelen opp og kuttes i to, og de to halvdelene plasseres i hvert sitt reagensglass. Hvert glass telles i en gamma-scintillasjonsteller, dosekalibrator eller radiokromatogramanalysator. Prosentinnholdet av fritt technetium beregnes på følgende måte:

$$\% \text{ Fritt technetium} = \frac{\text{aktivitet i øverste halvdel av strimmelen} \times 100}{\text{total aktivitet.}}$$

Det radioaktivt merkede produktet må ikke inneholde mer enn 10 % fritt technetium.

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- C. SÆRLIGE FORPLIKTELSER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk aktivt (aktive) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Ikke relevant.

C. SÆRLIGE FORPLIKTELSER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNING, VEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

(EMBALLASJENS ETIKETT)

1. LEGEMIDLETS NAVN

LeukoScan 0,31 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
sulesomab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 0,31 mg frysetørret sulesomab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hvert hetteglass inneholder tinn(II)kloriddihydrat, natriumklorid, kaliumnatriumtartrat, natriumacetat, sukrose, nitrogen.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
0,31 mg sulesomab

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til diagnostisk bruk.

Etter blanding med Tc må det endelige produktet håndteres som radioaktivt avfall og destrueres i overensstemmelse med lokale bestemmelser.

8. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO MM/ÅÅÅÅ.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Må ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Etter bruk skal hetteglass destrueres som radioaktivt avfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Straße 69
D-64293 Darmstadt
Tyskland
Tlf: +49-6151- 66 715 66
Faks: +49-6151-66 715 77
E-post: europe@immunomedics.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/97/032/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch #

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

(HETTEGLASSETS ETIKETT)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

LeukoScan 0,31 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
0,31 mg frysetørret sulesomab, tinn(II)klorid og stabilisatorer.
Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk..

3. UTLØPSDATO

MM/ÅÅÅÅ

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch #

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Inneholder 0,31 mg frysetørret sulesomab, tinn(II)klorid og stabilisatorer.

6. ANNET

Rehydreres med sterilt, ikke-pyrogen ^{99m}Tc natriumpertechnetat.

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

LeukoScan (0,31 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning) (sulesomab)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva LeukoScan er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker LeukoScan
3. Hvordan du bruker LeukoScan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer LeukoScan
6. Ytterligere informasjon

1. HVA LEUKOSCAN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Antistoffer er naturlige stoffer som produseres i kroppen, og som binder seg til fremmede substanser for å hjelpe til å fjerne dem fra kroppen. Vi produserer mange forskjellige typer antistoffer.

LeukoScan (sulesomab) er et spesielt antistoff som binder seg til overflaten av visse typer blodceller, som kalles leukocytt. Stoffet produseres i mus og renses slik at det kan anvendes hos mennesker. Når det bindes til den radioaktive technetiumisotopen og injiseres i en av dine vener, finner det unormale opphopninger av hvite blodlegemer, og binder seg til dem. En til åtte timer senere vil du bli lagt på et spesielt bord, og bilder vil bli tatt med et standard gammakamera. Dette hjelper legen til å stille en diagnose og evaluere omfanget av din sykdom. Legen gjør dette ved å bruke et spesielt kamera som måler radioaktive områder for å kunne se hvor det er infeksjon. Dette legemidlet er kun til diagnostisk bruk.

LeukoScan brukes til å påvise infeksjoner i rørrknoklene. Like etter at LeukoScan har fått den radioaktive technetiumisotopen tilsatt, vil legen sprøyte det inn i en av dine vener. En til åtte timer senere vil du bli lagt på et spesielt bord, og bilder vil bli tatt med et standard gammakamera for å se hvor infeksjonen befinner seg.

LeukoScan er et antistoff-fragment som er bundet til et radioaktivt stoff som heter technetium. LeukoScan brukes til pasienter hvor det er mistanke om infeksjon i benmargen, kjent som osteomyelitt. Antistoffer er i stand til å binde seg til overflaten av hvite blodlegemer som infiltrerer infeksjonsstedet. Når det radioaktive antistoffet binder seg til hvite blodlegemer, kan legen avgjøre hvor infeksjonen befinner seg ved å bruke et spesielt kamera som registrerer gammastråling og derved avslører radioaktive områder. Legen kan også avgjøre hvor utbredt sykdommen er. Dette vil hjelpe legen til å avgjøre hvorvidt det er infeksjon i knokkelen, og hvordan den i tilfelle skal behandles.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER LEUKOSCAN

Bruk ikke LeukoScan 0,31 mg, pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvis du vet at du er allergisk (overfølsom) overfor sulesomab eller proteiner som stammer fra mus, må du si fra om dette til legen din. Du må i så fall ikke få LeukoScan.

Vis forsiktighet ved bruk av LeukoScan

- Det er mulig å få en alvorlig allergisk reaksjon overfor LeukoScan. Legen din skal derfor observere deg nøye i en kort periode etter at du har fått denne medisinen.
- Hvis du noen gang har fått LeukoScan, eller et annet produkt fremstilt av antistoff fra mus, bør legen teste en blodprøve fra deg for å være sikker på at du ikke har utviklet en allergi mot det.
- Hvis den tilberedte LeukoScan-oppløsningen virker misfarget, eller den inneholder synlige partikler, skal den ikke anvendes.

Bruk av andre legemidler sammen med LeukoScan

Ingen reaksjoner ved bruk sammen med andre legemidler er rapportert.

Rådfør deg med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Inntak av LeukoScan sammen med mat og drikke

Det er ikke utført studier på effekten av mat/drikke.

Graviditet og amming

Graviditet

- Du skal ikke få LeukoScan hvis du er gravid.

Amming

- Dersom du ammer, bør du stanse ammingen i minst 24 timer etter at du har fått LeukoScan.

Bruk av radioaktive legemidler

- Radioaktive legemidler skal kun anvendes av kvalifisert personell med behørig offentlig tillatelse til bruk og håndtering av radioaktive stoffer.
- Dette radioaktive legemidlet kan kun mottas, anvendes og administreres av autoriserte personer i spesielt angitte kliniske områder. Dets mottak, oppbevaring, overføring og destruksjon er underlagt bestemmelser og/eller relevante godkjennelser fra lokale offentlige myndigheter.
- Radioaktive legemidler skal tilberedes av brukeren på en måte som tilfredsstiller både kravene for strålingsbeskyttelse og legemiddelkvalitet. Nødvendige aseptiske forholdsregler skal tas, i overensstemmelse med kravene i "Good Manufacturing Practices" (GMP) for legemidler.
- Etter bruk skal beholderen behandles som radioaktivt avfall.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke utført studier av effekten på kjøring og bruk av maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i LeukoScan

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. HVORDAN DU BRUKER LEUKOSCAN

Dosering

Du vil få en enkel dose på 0,25 mg med LeukoScan. Dosen inneholder den radioaktive technetiumisotopen, i en mengde som kalles 740-1110 MBq.

Administrasjonsmåte og administrasjonsvei

Legen din vil tilberede LeukoScan og den radioaktive isotopen, technetium, i et volum på 1,5 ml. 0,25 mg av LeukoScan blir merket med 740-1110 MBq technetium. Dette stoffet blir så sprøytet inn i en av dine vener. Den radioaktive dosen er ufarlig, og vil bli utskilt fra kroppen i løpet av ca. 24 timer.

Administrasjonens hyppighet

LeukoScan tilberedes for én enkel injeksjon. Hvis legen din bestemmer at du skal få det på nytt etter flere uker, eller flere måneder, skal du først ta en blodprøve for å se om du har utviklet en allergi overfor LeukoScan.

Dersom du tar for mye av LeukoScan

Den maksimale mengden av LeukoScan som kan administreres, er ikke fastsatt. Pasienter har fått fire ganger så stor dose som den du vil få, uten noen bivirkninger. I det usannsynlige tilfellet at en strålingsoverdose skulle bli gitt med LeukoScan, kan dosen som absorberes av pasienten kunne reduseres ved økt oral eller intravenøs væskeinntak som fremskynder utskillelse av det radioaktive stoffet.

Dersom du avbryter behandling med LeukoScan

LeukoScan kommer som én enkel injeksjon.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan LeukoScan forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger har i sjeldne tilfeller blitt rapportert. Blant disse er en liten økning i antallet av visse hvite blodlegemer som kalles eosinofiler (dog uten noen åpenbare symptomer) og utslett.

Kontakt lege dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER LEUKOSCAN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Holdbarhetsdato og oppbevaringsbetingelser

Sett: 48 måneder. Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Må ikke fryses.

Rekonstituert og radiomerket stoff: 4 timer. Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke oppbevares i kjøleskap eller i fryser.

Etter bruk skal beholderen destrueres som radioaktivt avfall.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av LeukoScan

Sett til fremstilling av ^{99m}Tc -merket LeukoScan.
Settet inneholder ikke radioisotopen.

Virkestoff er: sulesomab

Hvert hetteglass på 3 ml inneholder 0,31 mg sulesomab (IMMU-MN3 murine Fab'-SH antigranulocyt**
monoklonale antistoff-fragmenter).

Hjelpestoffer er:

Tinn(II)klorid, dihydrat

Iseddik (spor)

Natriumkaliumtartrattetrahydrat

Sukrose

Natriumklorid

Saltsyre (spor)

Natriumacetattrihydrat

Nitrogen

Hvordan LeukoScan ser ut og innholdet i pakningen

Hvert hetteglass inneholder 0,31 mg lyofiliserte LeukoScan monoklonale antistoff-fragmenter.
Hetteglasset av type I lukkes med en grå butyl gummiplugg med grønn flip-off forsegling.
Pakningens størrelse: ett hetteglass pr. eske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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