

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Scintimun 1 mg preparasjonssett til radioaktive legemidler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med Scintimun inneholder 1 mg besilesomab.

Besilesomab er et monoklonalt antistoff mot granulocytter (BW 250/183), produsert i museceller.

Radionukliden er ikke med i settet.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass med Scintimun inneholder 2 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Preparasjonssett til radioaktive legemidler

Scintimun: hvitt pulver

Oppløsningsmiddel for Scintimun: hvitt pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Technetium(^{99m}Tc)-besilesomab oppnås etter radioaktiv merking av besilesomab med natriumpertechnetat(^{99m}Tc)-oppløsning. Technetium(^{99m}Tc)-besilesomab oppløsningen er indisert til voksne for scintigrafi sammen med andre egnede bildediagnostiske modaliteter, for å bestemme lokaliseringen av en inflammasjon/infeksjon i det perifere skjelettet hos voksne ved mistanke om osteomyelitt.

Scintimun må ikke brukes til å påvise diabetisk fotinfeksjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal bare brukes ved godkjente nukleærmedisinske institusjoner, og må bare håndteres av autorisert personell.

Dosering

Voksne

Anbefalt aktivitet av technetium(^{99m}Tc)-besilesomab bør være mellom 400 MBq og 800 MBq. Dette tilsvarer en dose på 0,25 til 1 mg besilesomab.

Dosering for flergangsbruk finnes i pkt. 4.4.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon / Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført formelle undersøkelser av pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. På grunn av molekylets egenskaper og den korte halveringstiden til technetium(^{99m}Tc)-besilesomab, er det ikke nødvendig å justere doseringen for slike pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Scintimun hos barn og unge har ikke blitt fastslått.

Ingen data er tilgjengelige.

Administreringsmåte

Den radioaktivt merkede oppløsningen må gis intravenøst bare som en enkelt dose.

Dette legemidlet skal rekonstitueres og merkes radioaktivt før det administreres til pasienten.

For instruksjoner om rekonstituering og radioaktiv merking av dette legemidlet før administrering, se pkt. 12.

For klargjøring av pasienter, se pkt. 4.4.

Bildeopptak

Bildeopptak bør utføres 3 til 6 timer etter at legemidlet er gitt. Det anbefales å ta et nytt opptak 24 timer etter den første injeksjonen. Bildeopptaket kan gjøres ved planar avbildning.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor andre museantistoffer eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller noen av komponentene i det merkede radioaktive legemidlet.

Positiv test for humant antistoff mot mus (HAMA).

Graviditet (se punkt 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Potensial for overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner

Ved overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner, må administrasjonen av legemidlet seponeres omgående. Intravenøs behandling startes om nødvendig. For å muliggjøre øyeblikkelige tiltak i nødstilfeller, må nødvendige legemidler og utstyr, som for eksempel endotrakealtube og ventilator, være tilgjengelige umiddelbart.

Da allergiske reaksjoner på museproteiner ikke kan utelukkes, må utstyr for kardiovaskulær behandling, kortikosteroider og antihistaminer være tilgjengelige under administrasjon av legemidlet.

Individuell nytte/risikovurdering

For hver pasient må eksponering overfor stråling vurderes i forhold til forventet nytte for pasienten. Radioaktiviteten som administreres må i hvert tilfelle være slik at stråledosen blir så lav som mulig samtidig som den dekker behovet for å oppnå den nødvendige diagnostiske informasjonen.

Klargjøring av pasienter

Scintimun må gis til pasienter som er i en tilfredstillende hydreringstilstand. For å oppnå best mulige bilder og redusere strålingseksponeringen i urinblæren, må pasienten anmodes om å drikke tilstrekkelig med væske og tømme urinblæren før og etter scintigrafiundersøkelsen.

Pause på minst 2 dager etter eventuell annen scintigrafi med andre technetium(^{99m}Tc)-merkede midler må tas før det gis Scintimun.

Tolking av bildene

For tiden finnes ingen kriterier for å skille mellom infeksjon og inflammasjon ved hjelp av Scintimun-bilder. Scintimun-bilder bør tolkes i sammenheng med andre passende anatomiske og/eller funksjonelle bildediagnostiske undersøkelser.

Det foreligger bare begrensede data om binding av technetium(^{99m}Tc)-besilesomab til svulster som uttrykker karsinoembryonisk antigen (CEA) *in vivo*. *In vitro* kryssreagerer besilesomab med CEA. Falske positive funn hos pasienter med svulster som uttrykker CEA kan ikke utelukkes.

Det kan fås feilaktige resultater hos pasienter med sykdommer med defekter i nøytrofilgranulocytene og for pasienter med hematologisk kreft, deriblant myelom.

Etter prosedyren

Nærkontakt med spedbarn og gravide kvinner bør begrenses i løpet av de første 12 timene etter injeksjonen.

Spesielle advarsler

Fruktoseintoleranse

Dette legemidlet inneholder 2 mg sorbitol i hvert hetteglass med Scintimun.

Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som 'natriumfritt'.

Humane antistoffer mot mus (HAMA)

Administrering av monoklonale antistoffer fra mus kan føre til at det utvikles humane antistoffer mot mus (HAMA, human anti-mouse antibodies). Pasienter som er HAMA-positive kan ha større risiko for overfølsomhetsreaksjoner. Det må undersøkes om pasienten tidligere er eksponert for monoklonale antistoffer fra mus, og det må tas en HAMA-test før det gis Scintimun. Positivt svar kontraindiserer Scintimun (se punkt 4.3).

Flergangsbruk

Det foreligger svært få data om flergangsdosering med Scintimun. Scintimun skal bare gis én gang i en pasients levetid.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkestoffer som hemmer inflammasjon eller virker inn på det hematopoetiske systemet (som antibiotika og kortikosteroider) kan gi falske negative resultater.

Slike stoffer må derfor ikke gis sammen med eller like før injeksjonen med Scintimun.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Når administrasjon av radiofarmaka til en fertil kvinne er indisert, er det viktig å fastslå hvorvidt hun er gravid.. Alle kvinner som ikke har fått menstruasjon til riktig tid må antas å være gravide med mindre noe annet er påvist. Dersom det finnes tvil om en mulig graviditet (uteblitt eller uregelmessig menstruasjon osv.), bør pasienten tilbys alternative teknikker som ikke bruker ioniserende stråling (hvis tilgjengelig).

Graviditet

Bruk av besilesomab er kontraindisert hos gravide kvinner (se punkt 4.3).

Amming

Det er ikke kjent om produktet skilles ut i menneskelig morsmelk. Det kan ikke utelukkes en risiko for diende barn.

Før det gis radiofarmaka til en mor som ammer, må det vurderes om det er mulig å utsette administrasjonen av radionuklid til etter at moren har sluttet å amme, og hva som er det best egnede radiofarmaka med hensyn til utskilling av aktivitet i morsmelk. Hvis det regnes som nødvendig å bruke produktet, bør ammingen opphøre i tre dager og den produserte melken kastes. Disse tre dagene tilsvarer 10 halveringstider for technetium(^{99m}Tc) (60 timer). På det tidspunktet utgjør den resterende aktiviteten omtrent 1/1000 av den opprinnelige aktiviteten i kroppen.

Nærkontakt med spedbarn bør begrenses i løpet av de første 12 timene etter injeksjonen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Scintimun har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Under de nyeste kliniske undersøkelsene der 123 pasienter fikk Scintimun, var den hyppigst rapporterte bivirkningen at det ble utviklet antistoffer mot mus (HAMA) hos 14 % av pasientene etter engangsadministrering (16 positive av 116 undersøkt en og/eller tre måneder etter administreringen).

Tabellen nedenfor rapporterer bivirkninger for organklassene i MedDRA-systemet. Bivirkningsfrekvensen er basert på det nyeste kliniske forsøket og ikke-intervensjonelle sikkerhetsundersøkelsen.

Bivirkningsfrekvensen nedenfor er definert etter den følgende konvensjonen:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA-database for organklasser	Bivirkninger	Hyppighet
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon	Sjeldne
	Overfølsomhet, herunder angioødem, urtikaria	Mindre vanlige
Karsykdommer	Lavt blodtrykk	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi, artralgi	Sjeldne
Undersøkelser	Positiv for menneskelige antistoffer mot mus	Svært vanlige

Ioniserende stråling kan framkalle kreft og skade arvestoffet. For nukleærmedisinske diagnoseundersøkelser er hyppigheten av disse bivirkningene ukjent. Da den effektive dosen er 6,9 mSv når den maksimalt anbefalte aktiviteten på 800 MBq blir administrert, er det lav sannsynlighet for at disse bivirkningene skal forekomme.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

I tilfelle av en strålingsoverdose med technetium(^{99m}Tc)-besilesomab, bør den absorberte dosen til pasienten reduseres hvis mulig ved å øke eliminasjonen av radionukliden fra kroppen så mye som mulig ved igangsatt diurese med hyppige blæretømminger og ved å framskynde avføringen med avføringsmiddel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diagnostiske radiofarmaka, for påvisning av inflammasjon og infeksjon, Technetium (^{99m}Tc) compounds, ATC-kode: V09HA03

Virkningsmekanisme

Besilesomab er en IgG1-isotype av murint immunoglobulin som bindes spesifikt til NCA-95 (ikke-spesifikt reagerende antigen 95), en epitop som uttrykkes ved cellemembranen til granulocytter og granulocytforløpere. Besilesomab reagerer også med svulster som uttrykker karsinoembryonisk antigen (CEA). Besilesomab er uten virkning på komplementaktivering, granulocytffunksjonen eller blodplatene.

Farmakodynamiske effekter

Ved de anbefalte aktivitetene har den ikke noen klinisk relevante farmakodynamiske virkninger.

Klinisk effekt

I en randomisert crossoverundersøkelse med blindlesing av Scintimun- og ^{99m}Tc-leukocytbilder fra 119 pasienter der det forelå mistanke om osteomyelitt, var overensstemmelsen mellom de to metodene 83 % (nedre 95 % konfidensintervallgrense: 80 %). Imidlertid hadde Scintimun i henhold til forskerens diagnose etter en måneds oppfølging litt lavere spesifisitet (71,8 %) enn ^{99m}Tc-leukocytene (79,5 %).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av Scintimun til å påvise diabetisk fotinfeksjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Grafiske kurver over radioaktivitetskonsentrasjon/tid i helblod viser et forløp med to faser, som kan deles opp i en tidlig (0-2 timer) og en sen fase (5-24 timer). Etter korreksjon for nedbrytning av radionukliden er den beregnede halveringstiden for den tidlige fasen 0,5 timer, mens den sene fasen har utskillingshalveringstid på 16 timer.

Organopptak

Av all radioaktiviteten finnes omtrent 1,5 % i leveren og omtrent 3,0 % i milten seks timer etter injeksjonen. Tjuetimer etter injeksjonen er disse prosentandelene av radioaktiviteten 1,6 % i leveren og 2,3 % i milten.

Det kan observeres uvanlige ikke-patologiske akkumuleringer i milten (opptil 6 % av pasientene), i tarmen (opptil 4 % av pasientene), i leveren og beinmargen (opptil 3 % av pasientene) og i skjoldbruskkjertelen og nyrene (opptil 2 % av pasientene).

Eliminasjon

Måling av radioaktiviteten i urinen viser at opptil 14 % av den tilførte aktiviteten skilles ut via urinblæren i løpet av de 24 timene etter injeksjonen. Den lave utskillingen av aktivitet i nyrene (0,2 l/t ved glomerulær filtreringshastighet på rundt 7 l/t) viser at nyrene ikke er det viktigste organet for utskilling av besilesomab.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De prekliniske toksisitets- og sikkerhetsundersøkelsene er gjort med kommersielle kit rekonstituert med nedbrutt technetium (^{99m}Tc), og effekten av strålingen er derfor ikke analysert.

Prekliniske data med den ikke-radioaktive forbindelsen viser ikke noen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, giftighet ved enkeltdoser eller flere doser, men antistoff mot mus ble funnet i alle dosegruppene (også kontrollene) i en flerdoseundersøkelse på aper. Gentoksikologiske undersøkelser som ble gjort for å teste nærvær av potensielt gentoksikologiske forurensninger var også negative. Langtidsstudier av karsinogenitet er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Scintimun hetteglass:

Natriumdihydrogenfosfat, vannfritt

Ninatriummonohydrogenfosfat, vannfritt

Sorbitol E420

Under nitrogenatmosfære

Oppløsningsmiddel for Scintimun hetteglass:

1,1,3,3-propanetetrafosfonsyre, tetranatriumsalt-dihydrat (PTP)

Tinn(II)klorid-dihydrat

Natriumhydroksid/saltsyre (til pH-justering)

Nitrogen

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 12.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter radioaktiv merking: 3 timer.

Oppbevares ved høyst 25 °C etter radioaktiv merking.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 – 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte det mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstitusjon og radioaktiv merking av legemidlet, se pkt. 6.3.

Oppbevaring av radiofarmaka skal være i samsvar med nasjonale forskrifter om radioaktive materialer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Scintimun hetteglass:

15 ml, fargeløst glass type I, med propp av klorbutylgummi og forseglet aluminiumskapsel (grønn) som inneholder 5,02 mg pulver.

Oppløsningsmiddel for Scintimun hetteglass:

15 ml fargeløst hetteglass type I, med propp av klorbutylgummi og forseglet aluminiumskapsel (gul) som inneholder 2,82 mg pulver.

Pakningsstørrelser:

Kit med ett hetteglass Scintimun til flere doser og ett hetteglass med oppløsningsmiddel for Scintimun.
Kit med to hetteglass Scintimun til flere doser og to hetteglass med oppløsningsmiddel for Scintimun.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generell advarsel

Radiofarmaka bør kun mottas, brukes og administreres av autoriserte personer i egnet klinisk setting. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og destruksjon er underlagt reguleringer og/eller egnede lisenser fra kompetente offentlige organer.

Radiofarmaka skal tilberedes på en måte som tilfredsstiller både strålesikkerheten og de kravene som stilles til farmasøytisk kvalitet. Egnede tiltak med hensyn på aseptiske forhold må iverksettes.

Innholdet i hetteglasset er kun ment for bruk ved tilberedning av technetium(^{99m}Tc)-besilesomab og skal ikke administreres direkte til pasienten uten først å ha gjennomgått den klargjørende prosedyren.

For instruksjoner vedrørende rekonstitusjon og radioaktiv merking av dette legemidlet før administrasjon, se pkt. 12.

Dersom hetteglassets integritet skades på noe tidspunkt av tilberedningen, skal legemidlet ikke brukes.

Administreringen skal utføres på en måte som minimerer risikoen for kontaminering av legemidlet og strålingseksponering ovenfor operatøren. Tilfredsstillende skjerming er obligatorisk.

Innholdet i settet er ikke radioaktivt før rekonstitusjon. Etter at det er tilsatt natriumpertechnetat(^{99m}Tc) må det imidlertid sørges for tilfredsstillende skjerming av legemidlet.

Bruk av radiofarmaka utsetter andre personer for fare fra eksternt stråling eller kontaminering fra spilt urin, oppkast etc. Det må derfor treffes tiltak for strålevern i samsvar med nasjonale forskrifter.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

TELIX INNOVATIONS
Rue De Hermée 255
4040 Herstal
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/602/001/NO-002/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11 januar 2010

Dato for siste fornyelse: 26 august 2014

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

11. DOSIMETRI

Technetium(^{99m}Tc) produseres ved hjelp av en ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator og brytes ned ved at det sender ut gammastråling med gjennomsnittsenergi 140 keV og halveringstid 6,02 timer til (^{99}Tc)technetium, som med sin lange halveringstid ($2,13 \times 10^5$ år) kan regnes som kvasistabil.

For hvert organ eller hver organgruppe er de opptatte dosene beregnet med en metodikk som er utviklet av MIRD (Medical Internal Radiation Dose).

Den effektive dosen er beregnet ved å bruke de opptatte dosene bestemt for hvert enkelt organ og de vektingsfaktorene (stråling og vev) som skal brukes i henhold til anbefalingene fra ICRP (International Commission of Radiological Protection, publikasjon 103).

Tabell 1: verdier for opptatte doser beregnet for den mannlige og kvinnelige referansen.

Organ	mSv/MBq	
	Referansemann	Referansekvinne
Hjerne	0,00236	0,00312
Hjerte	0,00495	0,00597
Tykkertarm	0,00450	0,00576
Magesekk	0,00445	0,00535
Lever	0,0100	0,0126
Tynntarm	0,00480	0,00575
Beinmarg (rød)	0,0242	0,0229
Muskulatur	0,00317	0,00391
Eggstokk		0,00594
Milt	0,00690	0,00826
Hud	0,00178	0,00216
Lunge	0,0125	0,0160
Milt	0,0271	0,0324
Nyre	0,0210	0,0234
Bryst		0,00301
Binyre	0,00759	0,00937
Testikkel	0,00182	
Brissel	0,00351	0,00423
Skjoldbruskkjertel	0,00279	0,00321
Skjelett	0,0177	0,0227
Livmor		0,00501
Galleblære	0,00591	0,00681
Urinblære	0,00305	0,00380
Hele kroppen	0,00445	0,00552
Effektiv dose 0,00863 mSv/MBq		

Den effektive dosen som følge av administrasjon av aktivitet på 800 MBq for en voksen som veier 70 kg er 6,9 mSv.

For en administrert aktivitet på 800 MBq er den typiske strålingsdosen til målorganet (benstrukturen) på 14,2 mGy. De typiske strålingsdosene til de kritiske organene benmarg, milt og nyre er ved en administrert dose på 800 mBq, på henholdsvis 19,4 mGy, 21,7 mGy og 16,8 mGy.

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Scintimun er et sterilt pulver som inneholder 1 mg besilesomab per hetteglass Scintimun.

Uttak skal utføres under aseptiske forhold. Hetteglassene må ikke åpnes.

Etter desinfeksjon av proppen skal oppløsningen trekkes opp gjennom proppen ved bruk av endosesprøyte utstyrt med egnet beskyttende skjerming og en steril engangsnål eller ved bruk av et godkjent automatisk applikasjonssystem.

Dersom hetteglassets integritet skades så skal ikke produktet brukes.

Tilberedningsmåte

For å sikre mest mulig effektiv merking:

- utføres merkingen med nyeluert natriumpertechnetat(^{99m}Tc).
- Eluatene må tas fra en technetium(^{99m}Tc)-generator som er eluert i løpet av de siste 24 timene (dvs. med mindre enn 24 timers tilvekst av technetium).
- Det første eluatet fra en technetium(^{99m}Tc)-generator som ikke er eluert over helgen må IKKE brukes.

Framgangsmåte

1. Ta et hetteglass med oppløsningsmiddel for Scintimun (gul påkrympet aluminiumskapsel) fra kitet. Desinfiser proppen og la den tørke. Før 5 ml av en 0,9 % natriumkloridoppløsning inn gjennom gummiproppen med en sprøyte. Før sprøyten tas ut, skal det trekkes ut et tilsvarende volum luft for å unngå overtrykk i hetteglasset. Rist forsiktig.
2. Desinfiser proppen igjen når alt er løst og la den tørke. Overfør **1 ml** av denne oppløsningen med en hypodermisk sprøyte til et hetteglass Scintimun (grønn påkrympet aluminiumskapsel). Før sprøyten tas ut, skal det trekkes ut et tilsvarende volum luft for å unngå overtrykk i hetteglasset. Sett innholdet i rolig rotasjon med forsiktige handbevegelser. Innholdet av Scintimun-glasset løses i løpet av et minutt. (Må IKKE ristes.)
3. Se etter at innholdet i Scintimun-glasset er fullstendig løst etter 1 minutt. Sett Scintimun-glasset i en passende blyskjermet beholder. Desinfiser hinnen og la den tørke. Før **2-7 ml** pertechnetat(^{99m}Tc) inn gjennom gummiproppen med en sprøyte (eluatet tilfredsstiller kravene til dagens europeiske farmakopé). Før sprøyten tas ut, skal det trekkes ut et tilsvarende volum luft for å unngå overtrykk i hetteglasset. Sett innholdet i forsiktig rotasjon for å blande hele oppløsningen (må IKKE ristes). Aktiviteten må være mellom **400 og 1800 MBq** avhengig av pertechnetat(^{99m}Tc)-volumet. Hele volumet av Scintimun-glasset er 3 til 8 ml.
4. Fyll ut den vedlagte merkelappen og fest den på den radioaktivt merkede oppløsningen.
5. 10 minutter etter at pertechnetatet(^{99m}Tc) er tilsatt, er oppløsningen klar for injeksjon.

Merknader om instruksjonene

- Oppløsningsmidlet for Scintimun må ALDRI merkes radioaktivt før det tilsettes til Scintimun.
- Den endelige radioaktivt merkede oppløsningen må beskyttes mot oksygen.

Etter rekonstitusjon med oppløsningsmidlet vedlagt pakningen og deretter radioaktiv merking med natriumpertechnetat(^{99m}Tc) for injeksjon, har den klare og fargeløse technetium(^{99m}Tc)-besilesomab oppløsningen for injeksjon en pH på 6,5 – 7,5.

Kvalitetskontroll

Den radiokjemiske renheten til det endelige merkede preparatet kan testes etter følgende framgangsmåte:

Metode

Hurtig tynnsjikt-kromatografi (ITLC) eller papir kromatografi

Materiell og reagenser

- Adsorpsjonsmiddel: strimler (2,5 x 20 cm) for tynnsjikt-kromatografi overtrukket med silikagel (ITLC-SG) eller for papir kromatografi (RBM-1). Merk en startstrek 2,5 cm fra bunnen av papirstrimmelen.
- Oppløsningsmiddel: metyletylketon (MEK)
- Beholdere: Passende beholdere som kromatografitanker eller 1000 ml erlenmeyerkolber.
- Diverse: tenger, sakser, sprøyter, passende telleapparat.

Framgangsmåte

Ikke la det komme luft til glasset som skal testes. Lagre alle glass som inneholder radioaktiv løsning i blyskjerming.

1. Før oppløsningen inn i kromatografitanken til omtrent 2 cm dybde. Dekk tanken til og vent minst 5 minutter på innstilling av likevekt.
2. Påfør en flekk (2 µl) av den radioaktivt merkede oppløsningen ved startstrekken på kromatografistrimmelen med sprøyte og nål.
3. For å unngå at det dannes pertechnetat(^{99m}Tc) på grunn av oksygen, føres kromatografistrimmelen straks ned i tanken med tang. IKKE la flekken tørke.

4. Når oppløsningsmidlet har nådd toppen av strimmelen (omtrent 10 minutter), tas strimmelen ut med pinsetten til tørking i luft.
5. Kutt strimmelen i to atskilte deler ved $R_f = 0,5$.
6. Tell de to delene av strimmelen hver for seg og noter tellingene (bruk passende detekteringsutstyr med konstant telletid, kjent geometri og bakgrunnsstøy).
7. Beregninger
Den radiokjemiske renheten svarer til prosentandelen bundet technetium(^{99m}Tc), og beregnes som følger etter at dataene er korrigert for bakgrunnsstøy.

$$\% \text{ bundet technetium}(^{99m}\text{Tc}) = 100 \% - \% \text{ fritt technetium}(^{99m}\text{Tc})$$

$$\text{Der } \% \text{ fritt technetium}(^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Aktivitet i den kuttete strimmelen fra } R_f 0,5 \text{ til } R_f 1,0}{\text{Total aktivitet i strimmelen}} \times 100$$

8. Den radiokjemiske renheten (prosent bundet technetium(^{99m}Tc)) må være høyere enn eller lik 95 %.
9. Oppløsningen må inspiseres visuelt før bruk. Ikke bruk annet enn klare oppløsninger som er frie for synlige partikler.

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

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

CELONIC DEUTSCHLAND GmbH & Co. KG
Czerny-Ring, 22
69115 Heidelberg
TYSKLAND

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

CIS bio international
B.P. 32
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex
Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG (kit med 1 hetteglass Scintimun og 1 hetteglass med oppløsningsmiddel for Scintimun eller kit med 2 hetteglass Scintimun og 2 hetteglass med oppløsningsmiddel for Scintimun)

inneholder Blue Box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Scintimun 1 mg preparasjonssett til radioaktive legemidler
besilesomab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass med Scintimun inneholder 1 mg besilesomab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Scintimun

Hjelpestoffer: Vannfritt natriumdihydrogenfosfat, vannfritt dinatriummonohydrogenfosfat, sorbitol, under nitrogenatmosfære.

Oppløsningsmiddel for Scintimun

1,1,3,3-propanetetrafosfonsyretetranatriumsalt-dihydrat, tinn(II)klorid-dihydrat, natriumhydroksid, saltsyre, nitrogen.

Les pakningsvedlegget før bruk hvis du vil ha flere opplysninger.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Preparasjonssett til radioaktive legemidler

Inneholder ett hetteglass Scintimun til flere doser og ett glass med oppløsningsmiddel for Scintimun

Inneholder to hetteglass Scintimun til flere doser og to glass med oppløsningsmiddel for Scintimun

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk

Rekonstituer Scintimun med oppløsningsmidlet først og innfør så radioaktiv merking med oppløsning av natriumpertechnetat(^{99m}Tc).

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Brukes innen 3 timer etter radiomerkingen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Lagres i kjøleskap (2–8 °C).

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte det mot lys.

Det rekonstituerte og radioaktivt merkede produktet lagres ved høyst 25 °C.

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

Radioaktivt avfall må kasseres i samsvar med lokale forskrifter.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

TELEX INNOVATIONS
Rue De Hermée 255
4040 Herstal
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/602/001/NO-002/NO

- ett hetteglass Scintimun til flere doser og ett hetteglass med oppløsningsmiddel for Scintimun.
- to hetteglass Scintimun til flere doser og to hetteglass med oppløsningsmiddel for Scintimun.

13. PRODUKSJONSNUMMER

Serie:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS AV GLASS Scintimun

Blue Box er ikke inkludert

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Scintimun 1 mg preparasjonssett til radioaktive legemidler
Besilesomab
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 3 timer etter radiomerkingen.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Serie:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 mg

6. ANNET

CIS BIO INTERNATIONAL

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS AV GLASS Oppløsningsmiddel for Scintimun

Blue Box er ikke inkludert

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsmiddel for Scintimun

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke brukes på pasienten direkte.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Serie:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,82 mg

6. ANNET

CIS BIO INTERNATIONAL

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Ekstra merkelapp til bruk etter rekonstituering og merking med oppløsning av natriumpertechnetat(^{99m}Tc)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

(^{99m}Tc)-Scintimun

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

^{99m}Tc

MBq

ml

time/dato

6. ANNET



CIS bio international

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Scintimun 1 mg preparasjonssett til radioaktive legemidler besilesomab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har flere spørsmål, kan du ta kontakt med legen din, apoteket eller spesialisten i nukleærmedisin som skal utføre undersøkelsen.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Scintimun er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Scintimun
3. Hvordan du vil få Scintimun
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Scintimun skal oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Scintimun er og hva det brukes mot

Scintimun er et legemiddel som inneholder et antistoff (besilesomab) og brukes til å målsøke spesifikke celler som kalles granulocytter (en type hvite blodlemener som er involvert i inflammasjonsprosessen) i kroppen din. Scintimun brukes til å tillage en radioaktiv oppløsning for injeksjon av technetium(^{99m}Tc)-besilesomab. Technetium(^{99m}Tc) er et radioaktivt grunnstoff som gjør det mulig å se organer der besilesomab samler seg ved hjelp av et spesialkamera.

Dette legemiddel er et radiofarmaka kun til bruk ved diagnostiske formål hos voksne. Etter at det er sprøytet inn i en blodåre, kan legen din lage bilder av organene dine for å finne inflammerte og/eller infiserte steder. Scintimun må ikke brukes til å påvise diabetisk fotinfeksjon.

Bruken av Scintimun innebærer eksponering overfor små mengder av radioaktivitet. Legen din og spesialisten i nukleærmedisin har vurdert at den kliniske fordelene du vil ha av undersøkelsen med et radiofarmaka er større enn risikoen forbundet med strålingseksponeringen.

2. Hva du må vite før du bruker Scintimun

Bruk ikke Scintimun:

- dersom du er allergisk overfor besilesomab, antistoffer fra mus eller noen andre antistoffer eller overfor natriumpertechnetat(^{99m}Tc)-oppløsning eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har positiv reaksjon fra en test på antistoff mot mus (HAMA-test). Spør legen din hvis du ikke er sikker.
- dersom du er gravid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med spesialisten i nukleærmedisin før du bruker Scintimun:

- dersom du tidligere har fått Scintimun, for du bør ikke ta Scintimun mer enn én gang i livet. Du må også informere legen hvis du ikke er sikker på om du har fått dette legemidlet før.
- dersom du har hatt scintigrafi med technetium i løpet av de 2 siste dagene.
- dersom du har en tumoral patologi som innebærer det skilles ut karsinoembryonisk antigen (CEA), noe som kan forstyrre denne undersøkelsen.
- dersom du har en hvilken som helst blodsykdom.
- dersom du ammer.

Før du får Scintimun

For å oppnå best mulige bilder og redusere strålingen i urinblæren, må du drikke tilstrekkelig med væske og tømme blæren før og etter scintigrafiundersøkelsen.

Barn og ungdom

Dette produktet anbefales ikke for pasienter under 18 år fordi sikkerhet og effekt ikke er klarlagt.

Andre legemidler og Scintimun

Rådfør deg med spesialisten i nukleærmedisin dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, også reseptfrie legemidler da de kan påvirke tolkningen av bildene. Legemidler som reduserer inflammasjon og legemidler som innvirker på produksjonen av blodceller (som kortikosteroider og antibiotika) kan innvirke på resultatene av undersøkelsen.

Graviditet og amming

Rådfør deg med spesialisten i nukleærmedisin før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du må informere spesialisten i nukleærmedisin før du bruker Scintimun hvis det er en mulighet for at du kan være gravid, hvis menstruasjonen har uteblitt eller hvis du ammer. Hvis du er i tvil, er det viktig å kontakte spesialisten i nukleærmedisin som vil overvåke undersøkelsen.

Du må ikke bruke Scintimun hvis du er gravid.

Nukleærmedisinske undersøkelser kan innebære fare for fosteret.

Hvis du ammer, må du holde opp med ammingen i 3 dager etter injeksjonen, og den produserte melka må kastes. Hvis du vil, kan du produsere og lagre morsmelk **før** injeksjonen. Dette vil beskytte barnet ditt mot stråling som kan finnes i morsmelk.

Spør spesialisten i nukleærmedisin når du kan begynne å amme igjen.

Du må også unngå nærkontakt med barnet ditt i løpet av de første 12 timene etter injeksjonen.

Kjøring og bruk av maskiner

Scintimun vil sannsynligvis ikke påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Scintimun inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 2 mg sorbitol i hvert hetteglass med Scintimun. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg må du informere legen din, dersom du har medfødt fruktoseintoleranse.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du vil få Scintimun

Det er strenge lover for bruk, håndtering og destruksjon av radiofarmaka. Scintimun kommer kun til å bli brukt i spesielle, kontrollerte områder. Dette legemidlet kommer kun til å bli håndtert og gitt til deg av personer som har fått opplæring og er kvalifiserte til å bruke det på en sikker måte. Disse personene kommer til å utvise spesiell forsiktighet med hensyn til sikker bruk av dette produktet, og vil holde deg oppdatert om sine handlinger.

Spesialisten i nukleærmedisin som overvåker undersøkelsen vil bestemme hvor mye technetium(^{99m}Tc)-besileomab som skal brukes i ditt tilfelle. Det vil være den minste nødvendige dosen for å få de ønskede opplysningene.

Mengden som vanligvis anbefales til en voksen person ligger i området 400 til 800 MBq (megabecquerel, måleenheten som brukes til å uttrykke radioaktivitet).

Administrasjon av Scintimun og utførelse av undersøkelsen

Scintimun tilføres intravenøst.

En enkelt injeksjon inn i en vene (blodåre) er tilstrekkelig til å utføre den testen legen din trenger.

Varighet av undersøkelsen

Spesialisten i nukleærmedisin vil informere deg om den vanlige varigheten av undersøkelsen.

Etter at du har fått Scintimun

Fordi du kan slippe ut stråling som kan være særlig skadelig for små barn i de første 12 timene etter injeksjonen skal du unngå nærkontakt med små barn og gravide kvinner i løpet av denne tidsperioden.

Spesialisten i nukleærmedisin vil informere deg dersom du er nødt til å ta noen forhåndsregler etter å ha fått dette legemidlet. Kontakt spesialisten i nukleærmedisin dersom du har noen spørsmål.

Hvis du får for mye Scintimun

En overdose er lite sannsynlig fordi injeksjonen framstilles som en enkeltdose av sykehuspersonalet under strengt kontrollerte forhold. I tilfelle av en overdose vil du bli bedt om å drikke rikelig med vann og ta avføringsmidler for å skille produktet raskere ut fra kroppen.

Spør spesialisten i nukleærmedisin som leder undersøkelsen dersom du har noen spørsmål om bruk av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

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

Dette radioaktive legemidlet vil gi lave mengder av ioniserende stråling som er forbundet med minimal risiko for kreft og arvelige defekter.

Det er funnet at omtrent 14 av 100 pasienter som får denne injeksjonen, danner antistoffer i blodet som reagerer mot antistoffet i Scintimun. Dette kan øke risikoen for allergiske reaksjoner hvis Scintimun blir gitt flere ganger. Derfor skal du ikke få Scintimun mer enn én gang.

Ved allergisk reaksjon vil du få passende behandling av legen.

De mulige bivirkningene er omtalt nedenfor med de vanligste først:

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer):

Utvikling av humane antistoffer mot mus som reagerer mot antistoffet i Scintimun (antistoffet fra musceller) med fare for allergisk reaksjon

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

Lavt blodtrykk

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

Allergisk reaksjon, som hovent ansikt og elveblest (urtikaria)

Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer):

- Alvorlig allergisk reaksjon med pustevansker eller svimmelhet
- Muskel- eller leddsmerter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller spesialisten i nukleærmedisin dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Scintimun

Du trenger ikke å oppbevare dette legemidlet. Oppbevaring er spesialistens ansvar og skal skje i egnede lokaler. Oppbevaring av radioaktive legemidler skal være i overensstemmelse med nasjonale retningslinjer for radioaktivt materiale.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Scintimun

- Virkestoff er besilesomab (monoklonalt antistoff mot granulocytter fra mus).
Ett hetteglass med **Scintimun** inneholder 1 mg besilesomab
- Andre innholdsstoffer er (Se avsnitt 2 “Scintimun inneholder sorbitol»):

Scintimun

Natriumdihydrogenfosfat, vannfritt
Dinatriummonohydrogenfosfat, vannfritt
Sorbitol E420
Under nitrogenatmosfære

Oppløsningsmiddel for Scintimun

1,1,3,3-propanetetrafosfonsyre, tetranatriumsalt-dihydrat (PTP)
Tinn(II)klorid-dihydrat
Natriumhydroksid/saltsyre
Nitrogen

Hvordan Scintimun ser ut og innholdet i pakningen

Scintimun er et sett for et radioaktivt preparat.

Hetteglasset med Scintimun inneholder et hvitt pulver.

Hetteglasset med oppløsningsmiddel til Scintimun inneholder et hvitt pulver.

Kitet inneholder ett eller flere hetteglass med Scintimun til flere doser og ett eller to hetteglass med oppløsningsmiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

TELIX INNOVATIONS

Rue De Hermée 255

4040 Herstal

Belgia

Tilvirker

CIS BIO INTERNATIONAL

B.P. 32

F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex

Frankrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Fullstendig preparatomtale for Scintimun er gitt som en egen avrivingsdel til slutt i pakningsvedlegget som ligger i pakningen, med den hensikt å gi helsepersonell ytterligere vitenskapelig og praktisk informasjon om administrasjon og bruk av dette radiofarmaka.

Det henvises til preparatomtalen.