

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LeukoScan 0,31 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zestaw do przygotowania LeukoScan znakowanego ^{99m}Tc .

Każda 3 ml fiolka zawiera 0,31 mg sulesomabu (IMMU-MN3 fragmenty antygranulocyty Fab'-SH mysiego przeciwciała monoklonalnego) do przygotowania produktu LeukoScan znakowanego ^{99m}Tc . Zestaw nie zawiera radioizotopu.

Substancje pomocnicze:

Sacharoza (37,8 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ten produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

LeukoScan jest wskazany do diagnostycznego obrazowania i określania lokalizacji i rozległości infekcji/stanu zapalnego w koście u pacjentów z podejrzeniem zapalenia szpiku (*Osteomyelitis*) w tym pacjentów z cukrzycowym owrzodzeniem stopy.

LeukoScan nie był stosowany w diagnostyce zapalenia szpiku kostnego i niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Znakowany radiologicznie roztwór powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym. Każda pozostała po wstrzyknięciu ilość otrzymanego roztworu powinna zostać zniszczona.

LeukoScan nie jest przeznaczony do podawania dzieciom.

Nie zostały przeprowadzone badania z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednakże, ze względu i na małą dawkę podawanych białek oraz krótki okres połowicznego rozpadu ^{99m}Tc , prawdopodobnie w przypadku takich pacjentów nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Produkty radiofarmaceutyczne powinny być stosowane wyłącznie przez wykwalifikowany personel, posiadający zezwolenia dotyczące stosowania i obchodzenia się z radioizotopami wydane przez stosowne władze.

Ten produkt radiofarmaceutyczny może być odbierany, stosowany i podawany wyłącznie przez wyznaczone osoby w określonych warunkach klinicznych. Jego odbiór, przechowywanie, używanie, transport i usuwanie podlega regulacjom i licencjonowaniu właściwych urzędów lokalnych.

Bezpośrednio przed użyciem, zawartość fiolki jest odtwarzana do postaci nieznakowanej w celu przygotowania LeukoScan [^{99m}Tc]. Nieodtworzona zawartość fiolki przed radiooznakowaniem nie może być podawana pacjentom.

Instrukcja przygotowania, patrz punkt 6.6.

Ponowne podanie, patrz punkt 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

Pacjenci ze zdiagnozowaną alergią lub nadwrażliwością na białko mysie.

Ciąża.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i dokładność diagnostyczna w przypadku osób poniżej 21 lat nie zostały ustalone. Podawanie LeukoScan osobom młodym może być prowadzone wyłącznie po rozważeniu możliwych korzyści i ryzyka u indywidualnego pacjenta.

Zalecany sposób postępowania w obrazowaniu

Immunoscyntygrafia powinna zostać wykonana w ciągu jednej do ośmiu godzin po wstrzyknięciu.

Nie było zauważalnych różnic w wykrywaniu obecności bądź nieobecności zapalenia szpiku kostnego w badaniu wykonanym pomiędzy 1-2 godziną a 5-8 godziną po wstrzyknięciu. Wskazuje to, że obrazowanie może zostać wykonane w dowolnej chwili pomiędzy pierwszą a ósmą godziną po wstrzyknięciu (zależnie od oddziału medycyny nuklearnej i pacjenta).

Dwuwymiarowe obrazowanie zakazanego obszaru, we wszystkich niezbędnych do odpowiedniej wizualizacji płaszczyznach, powinno zostać wykonane w ciągu jednej do ośmiu godzin po wstrzyknięciu i powinno trwać do momentu wykonania co najmniej 500 tys. zliczeń lub przez 10 minut na obraz. Zalecane jest zbieranie obrazu w analogowy i (lub) cyfrowy sposób z zastosowaniem matrycy o wymiarach co najmniej 128 x 128.

Obrazowanie za pomocą emisyjnej komputerowej tomografii pojedynczego fotonu (SPECT) może być również przeprowadzone i pomóc w odróżnieniu zapalenia szpiku kostnego od zapalenia tkanek miękkich. Zalecane parametry zbierania w metodzie SPECT to: 60 naświetleń w 360° technice „step-and-shoot”, 30 sekund na jeden obraz z zastosowaniem matrycy 64 x 64. Zalecane jest przetworzenie danych przez filtrowane odwzorowanie i rekonstrukcję w trzech płaszczyznach (wzdłużosiowej, czółowej, i strzałkowej).

Interpretacja obrazów

Gdy scyntygrafia kości daje wynik pozytywny a obrazowanie za pomocą LeukoScan daje wynik negatywny, infekcja jest mało prawdopodobna.

Gdy scyntygrafia kości daje wynik negatywny a obrazowanie za pomocą LeukoScan daje wynik pozytywny, może to wskazywać na wczesną postać zapalenia szpiku kostnego.

Nadwrażliwość

Mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości w sytuacji, gdy pacjentom podawany jest materiał zawierający białko mysie. Należy zapewnić dostępność zarówno sprzętu do resuscytacji krążeniowo-oddechowej jak i przeszkolonego personelu w celu udzielenia natychmiastowej pomocy w sytuacji wystąpienia działań niepożądanych.

Ludzkie przeciwciała anty-mysie (ang. HAMA)

W badaniach klinicznych obejmujących 350 pacjentów nie stwierdzono indukowania się ludzkiego przeciwciała anty-mysiego (HAMA) w stosunku do fragmentów przeciwciał, jak również nie zauważono żadnych przypadków podniesienia się poziomu HAMA u pacjentów z obecnością HAMA.

Istnieje możliwość, że pacjenci, którym podawano wcześniej produkty zawierające monoklonalne przeciwciała mysie będą wykazywali obecność HAMA. Osoby posiadające HAMA mogą wykazywać większą skłonność do reakcji nadwrażliwości i zmniejszoną skuteczność obrazowania.

Podawanie wielokrotne

Dotychczas, istnieje ograniczona ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania po powtórnym podaniu produktu. Ponowne podanie produktu powinno być brane pod uwagę w przypadku pacjentów, którzy są sero-negatywni w stosunku do podnoszenia się poziomu ludzkiego przeciwciała anty-mysiego (HAMA) w badaniach fragmentarycznych. Należy również wziąć pod uwagę całkowitą dawkę promieniowania, którą otrzymał pacjent.

Miano HAMA powinno zostać określone przed ponownym podaniem LeukoScan.

Napadowa hemoglobinuria nocna

Nie przypuszcza się, że LeukoScan wiąże się z leukocytami u pacjentów z napadową hemoglobinurią nocną.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie wykonano podstawowych badań interakcji z innymi lekami. Dotychczas nie został opisany żaden przypadek interakcji, nawet u pacjentów, którym podawano antybiotyki.

4.6 Ciąża i laktacja

Kobiety w wieku rozrodczym

Gdy konieczne jest podanie produktu radioaktywnego kobiecie w wieku rozrodczym, należy sprawdzić możliwość ciąży. Kobieta, która nie miała spodziewanej menstruacji powinna być traktowana jako ciężarna dopóki nie zostanie to wykluczone w inny sposób. W razie niepewności należy ograniczyć ekspozycję na promieniowanie do minimum niezbędnego dla zebrania pożądaných wyników klinicznych. Należy rozważyć możliwość zastosowania alternatywnych technik badania, które nie opierają się na zastosowaniu promieniowania jonizującego.

Ciąża

LeukoScan jest niewskazany w ciąży.

Przeprowadzenie czynności związanych z zastosowaniem radionuklidu u kobiety ciężarnej wiąże się z podaniem dawki promieniowania płodowi. LeukoScan jest niewskazany w ciąży. Podanie 750 MBq produktu LeukoScan odpowiada pochłoniętej dawce 4,1 mGy przez embrión lub płód we wczesnym stadium rozwoju.

Karmienie piersią

Przed podaniem radioaktywnego produktu leczniczego matce karmiącej piersią, należy rozważyć możliwość przeprowadzenia badania w późniejszym terminie, gdy matka przestanie karmić piersią. Należy również rozważyć najwłaściwszy dobór produktu radiofarmaceutycznego, biorąc pod uwagę przenikanie związku radioaktywnego do mleka kobiecego. Jeżeli podanie produktu radiofarmaceutycznego jest niezbędne, karmienie piersią powinno zostać przerwane a wydzielany pokarm należy zutylizować. Zazwyczaj zaleca się, aby ponownie rozpocząć karmienie piersią, gdy wielkość dawki przekazywanej wraz z pokarmem nie przekracza 1 mSv. Z powodu krótkiego okresu połowicznego rozpadu ^{99m}Tc (6 godzin), wielkości dawki przekazywanej wraz z pokarmem poniżej 1 mSv należy się spodziewać 24 godziny po podaniu produktu LeukoScan [^{99m}Tc].

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe nieliczne, ograniczone i rzadkie działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych i zostały uznane za możliwie związane z LeukoScan: eozynofilia (3); i wysypka twarzy (1). Żadne z wymienionych działań nie były ciężkie, i wszystkie ustąpiły bez następstw.

Po wprowadzeniu obrotu ilości większej niż 70 000 fiolek zgłoszone zostały dwa przypadki samo-ograniczającej reakcji alergicznej.

1. Statystycznie znamienne zmniejszenie liczby krwinek białych (ang. WBC) było obserwowane w badaniach kontrolnych w ciągu 24 godzin po wstrzyknięciu, w zakresie od średniej wartości 8,9 do średniej wartości 8,0 ($\times 10^3/\text{mm}^3$), pozostawała jednak w normalnym zakresie i powróciła do wartości sprzed wstrzyknięcia podczas pomiaru wykonanego po 10 dniach. W odróżnieniu od niezainfekowanych pacjentów, przemijające zwiększenie liczby krwinek białych było zauważalne po 24 godzinach od podania produktu LeukoScan. Liczba granulocytów eozynochłonnych zwiększyła się z 2,7% przed wstrzyknięciem do 2,9% w 24 godziny po wstrzyknięciu, oraz do 3,9% po 10 dniach, ze statystycznie znamiennej wielkością obu tych zwiększeń. Wielkość tych zwiększeń została oceniona przez prowadzących badanie jako bez następstw klinicznych dla indywidualnego pacjenta.

Nie wiadomo czy obserwowane zmiany w krwinkach białych lub liczbie granulocytów eozynochłonnych, bez znaczenia klinicznego, związane są z krótkotrwałym wpływem na czynność krwinek białych. Jeżeli tak, żadne zakłócenie dotyczące zasadniczych odpowiedzialnych mechanizmów nie może zostać uznane za pochodną wyników badań laboratoryjnych. Jednakże testy *in vitro* czynności granulocytów nie wykazały znaczących zmian po dodaniu sulesomabu.

Badania *in vitro* wykazały pozytywne wiązanie z limfocytami do 2-6%. Wpływ na funkcjonowanie limfocytów nie został określony.

2. HAMA:
U żadnego z pacjentów, którym podawano LeukoScan nie zaobserwowano indukcji ludzkich przeciwciał anty-mysich (HAMA).
3. W przypadku każdego pacjenta ekspozycja na promieniowanie jonizujące musi być uzasadniona spodziewaną korzyścią. Podawana aktywność musi być tak dobrana, aby

wynikająca z niej pochłonięta dawka była tak mała jak jest to możliwe, mając na względzie potrzebę uzyskania zamierzonego efektu diagnostycznego. Ekspozycja na promieniowanie jonizujące jest powiązana z wywołaniem nowotworu i potencjalnym rozwojem uszkodzeń dziedzicznych. W przypadku badań diagnostycznych z zastosowaniem medycyny nuklearnej, dotychczasowe doniesienia wskazują, że działania niekorzystne będą występować z niewielką częstością z powodu stosowania niewielkich dawek promieniowania.

4. W większości badań diagnostycznych opartych na procedurach stosowanych w medycynie nuklearnej, dostarczana dawka promieniowania (dawka skuteczna/EDE) jest mniejsza niż 20 mSv. Większe dawki mogą być uzasadnione w pewnych okolicznościach klinicznych.

4.9 Przedawkowanie

Maksymalna ilość produktu LeukoScan [^{99m}Tc], która może być podana bezpiecznie nie została określona. W badaniach klinicznych, pojedyncza dawka 1,0 mg LeukoScan radioznakowana $900 \pm 200 \text{ MBq } ^{99m}\text{Tc}$ została podana 11 pacjentom z różnymi typami infekcji i po tej dawce nie wystąpiły działania niepożądane.

Możliwość przekroczenia dawki promieniowania przy podaniu produktu LeukoScan [^{99m}Tc] jest mało prawdopodobna. Pochłonięta przez pacjenta wielkość dawki może zostać zmniejszona przez zwiększenie doustnego lub dożylnego podawania płynów, wspomagające wydalanie radioizotopu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Diagnostyczne produkty radiofarmaceutyczne. Kod ATC: VO4D

W stężeniach oraz aktywnościach stosowanych w celach diagnostycznych, LeukoScan nie wywiera żadnego wpływu farmakodynamicznego.

Przeciwciało (IMMU-MN3) rozpoznaje strukturę antygenową wspólną dla glikoproteiny powierzchniowej (NCA-90) granulocyta i markera nowotworowego, antygeny rakowo-płodowego (CEA).

W jedno-grupowym, otwartym, niekontrolowanym badaniu 53 pacjentów z ostrym lub przewlekłym zapaleniem niewiadomego pochodzenia i stopnia, przebadano dawki LeukoScan od 0,1 do 1,0 mg. Nie stwierdzono wpływu wielkości dawki na skuteczność obrazowania (czułość lub specyficzność) w zakresie dawki przeciwciała od 0,1 do 1,0 mg.

Badania *in vitro* pokazały, że LeukoScan nie ma wpływu na zwiększenie lub zmniejszenie liczby granulocytów, jednakże LeukoScan wydaje się wiązać znacznie chętniej z aktywowanymi niż spoczynkowymi granulocytami.

Na podstawie dwóch kontrolnych badań klinicznych produktu LeukoScan przeprowadzonych w celu wykazania bezpieczeństwa i skuteczności tego produktu w określaniu obecności i umiejscowienia zapalenia szpiku kostnego, w grupie 175 badanych pacjentów LeukoScan wykazał czułość 88,2 %, specyficzność 65,6%, dokładność 76,6%, pozytywną przewidywalność 70,8%, oraz przewidywalność negatywną 85,5%.

W podgrupie pacjentów, u których LeukoScan był porównywany bezpośrednio z dostępnym obecnie znakowanym ^{111}In (czasami znakowanym ^{99m}Tc) testem skaningowym autologicznych krwinek białych, LeukoScan wykazał statystycznie znamienne wzrost w czułości powyżej otrzymywanej przy skanowaniu krwinek białych (87,7% przeciw 72,6%, $p = 0,003$ wg Testu McNemar'a), przy nie

dostrzegalnym zmniejszeniu specyficzności w porównaniu z obrazowaniem krwinek białych (67,1% przeciw 69,4%).

Wyniki badań klinicznych wskazują, że w różnych przypadkach zapalenia szpiku kostnego, LeukoScan może wykazywać różne rezultaty. Produkt jest bardziej czuły (93,9% przeciw 80,6%), ale mniej specyficzny (51,6% przeciw 72,9%), w diagnostyce zapalenia szpiku kostnego u pacjentów z cukrzycowym owrzodzeniem stóp niż u pacjentów z innymi ogniskami zapalenia szpiku kostnego kości długich. Jednakże, występuje jednakowa dokładność diagnostyczna pomiędzy tymi dwoma przypadkami (77,5% przeciw 75,8%, odpowiednio). Różnica ta być może jest wytłumaczalna przez większe anatomiczne i patofizjologiczne skomplikowanie kliniczne umiejscowienie zapalenia szpiku kostnego w stopie cukrzycowej, powodujące odróżnienie infekcji tkanek miękkich od infekcji kości, trudniejszym niż w innych przypadkach zapalenia szpiku kostnego kości długich.

Ocena potencjalnego wpływu klinicznego LeukoScan wykazała, że LeukoScan może zmienić postępowanie kliniczne w 50,2% lub poprawić wyniki kliniczne w 43,4% ze 175 ocenianych pacjentów z podejrzeniem zapalenia szpiku kostnego. U 49,7% pacjentów LeukoScan mógł przynieść korzyści kliniczne nie osiągalne z zastosowaniem innych diagnostycznych metod obrazowania, oraz potencjalnie zdiagnozowanie z zastosowaniem tej, pojedynczej metody mogło być przeprowadzone u 70,3% pacjentów. Korzyściom tym dodatkowo towarzyszyło znaczące zmniejszenie (85,4%) ilości pacjentów, którzy wymagaliby zastosowania innych procedur obrazowania diagnostycznego.

Ponieważ LeukoScan wykazuje reakcję krzyżową z antygenem CEA należy wziąć pod uwagę, że może on wchodzić w interakcje tworzące nowotwory.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne zostały przeprowadzone po dożylnym podaniu produktu. Po jednej godzinie po podaniu poziom we krwi wynosił 34% od linii odniesienia, po czterech godzinach 17%, i 7% od linii odniesienia po 24 godzinach. Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosił w przybliżeniu 1,5 godziny; wydalany jest głównie przez nerki, z wydalaniem 41% pierwotnej ilości radioznacznika w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Jedynie bardzo ograniczone niekliniczne badania zostały wykonane zarówno dla znakowanego jak i nieznakowanego czynnika. Nie przyniosły one żadnych znaczących wyników. Jednakże, należy zaznaczyć, że badania te nie oceniały genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek cyny (II), dwuwodny	Sodu chlorek
Kwas octowy, lodowaty (Ślad)	Kwas Solny (Ślad)
Sodowo-potasowy winian, Czworowodny	Sodu octan, trójwodny
Sacharoza	Azot

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno łączyć z produktami leczniczymi innymi niż wymienione w punkcie 6.6 lub 12.

6.3 Okres trwałości

Zestaw – 48 miesięcy

Odtworzony i radioznakowany materiał – 4 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Zestaw – Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Odtworzony i radioznakowany materiał – nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda fiolka jest przygotowana tak, aby zawierała 0,31 mg liofilizowanych fragmentów przeciwciała monoklonalnego LeukoScan.

Fiolka ze szkła Typu I jest zamknięta szarym korkiem z gumy butylowej zabezpieczonym zieloną zrywającą plombą.

Wielkość opakowania: jedna fiolka w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Przed rozpoczęciem procedury przygotowania należy przeczytać całą instrukcję.

LeukoScan jest sterylnym, liofilizowanym produktem, zawierającym 0,31 mg sulesomabu na fiolkę, w skład którego wchodzi 0,22 mg dwuwodnego chlorku cyny (II), 3,2 mg czterowodnego winianu potasowo-sodowego, 7,4 mg trójwodnego octanu sodowego, 5,5 mg chlorku sodowego, lodowaty kwas octowy (ślady), kwas solny (ślady), 37,5 mg sacharozy, azot (wprowadzony po odpowietrzaniu). Czynnikiem obrazującym, technet-99m LeukoScan [technet-99m sulesomab] jest otrzymywany poprzez roztworzenie zawartości fiolki LeukoScan w 0,5 ml soli fizjologicznej a następnie dodanie 1100 MBq nadtechnecjanu sodu [^{99m}Tc] w 1 ml soli fizjologicznej. Otrzymany roztwór posiada pH równe 4,5-5,5 i przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnie.

Produkty radiofarmaceutyczne powinny zostać przygotowane przez użytkownika w sposób zapewniający jednocześnie zabezpieczenie przed promieniowaniem jak i wymagania dotyczące jakości. Należy zapewnić odpowiedni poziom aseptyczności, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) dla produktów farmaceutycznych.

Odtworzone produkty radiofarmaceutyczne powinny być przenoszone w wodoszczelnych rękawiczkach, z zastosowaniem właściwego ekranowania radioaktywności oraz z zapewnieniem aseptyczności. Po odtworzeniu, nieużyte produkty radiofarmaceutyczne i fiolki powinny być traktowane jako odpady radioaktywne i utylizowane zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nieużyty produkt oraz jego pozostałości powinny być utylizowane zgodnie z lokalnymi przepisami.

Sposób przygotowania

1. Uzyskać 900 ± 200 MBq świeżo wyeluowanego ^{99m}Tc nadtechnecjanu sodowego z dowolnego handlowego źródła, które było eluowane w ciągu ostatnich 24 godzin. Rozcieńczyć końcowy roztwór za pomocą soli fizjologicznej do objętości 1,0 ml.

2. Wyczyścić gumowe zamknięcie każdej fiolki za pomocą tamponu nasączonego alkoholem. W celu odtworzenia liofilizowanego proszku, za pomocą sterylnej jednorazowej strzykawki dodać 0,5 ml soli fizjologicznej do ekranowanej 3 ml fiolki produktu LeukoScan.
3. Zamieszać i wytrząsać fiolkę delikatnie przez 30 sekund do rozpuszczenia. Radioznakowanie musi nastąpić natychmiast po odtworzeniu produktu.
4. Dodać przygotowany eluat do ekranowanej fiolki, wstrząsnąć i pozwolić zajść reakcji znakowania przez 10 minut. Całkowita objętość w fiolce wynosi 1,5 ml.
5. W oparciu o aktywność zmierzoną w kalibratorze aktywności, pobrać wystarczającą ilość produktu, zapewniającą wymagana aktywność (750-1100 MBq ^{99m}Tc , patrz: Dawkowanie i Podawanie). LeukoScan [^{99m}Tc] może zostać zastosowany po 10 minutach od przygotowania i powinien zostać użyty w ciągu 4 godzin po przygotowaniu. LeukoScan [^{99m}Tc] może być przechowywany po przygotowaniu w temperaturze pokojowej. Nie zamrażać po przygotowaniu.
6. Przed podaniem roztwór powinien zostać sprawdzony wizualnie czy nie występują w nim nierozpuszczone cząstki i przebarwienia, oraz powinna zostać przeprowadzona kontrola jakości (patrz punkt 12). Jeżeli zostanie stwierdzona obecność wymienionych nieprawidłowości, produkt powinien zostać wyrzucony.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/032/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego Pozwolenia: 14 lutego 1997 r.

Data wydania ostatniego Pozwolenia: 20.05.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Data zatwierdzenia ostatniej wersji lub przekazania: DD/MM/RRRR

11. DOZYMETRIA

W przypadku tego produktu leczniczego, równoważnik efektywnej dawki wynikający z podanej aktywności 750 MBq wynosi typowo 7,7 mSv dla osoby o wadze 70 kg.

Technet [^{99m}Tm] rozpada się z emisją promieniowania gamma o energii 140 keV i czasem połowicznego rozpadu wynoszącym 6 godzin do technetu [^{99}Tc], który można traktować jako *quasi-stabilny*.

Przybliżona zaabsorbowana dawka promieniowania w przypadku przeciętnego dorosłego pacjenta (70 kg) pochodząca z dożylnego podania LeukoScan oznakowanego 750 MBq technetu-99m znajduje się w Tabeli 1. Te przybliżone dane zakładają opróżnianie pęcherza moczowego w odstępach dwugodzinnych. Wartości te zostały wyliczone zgodnie z wytycznymi Dozymetrii Napromieniania Medycyny Wewnętrznej.

Tabela 1

Zestawienie normalnych wielkości dawek pochłoniętych przez średniego dorosłego pacjenta (70 kg) pochodzących z dożylnego podania LeukoScan znakowanego 750 mbq technetu-99m [przybliżona wielkość dawki pochodząca od 13 osób 26 podań]	
LeukoScan [^{99m}Tc]	
Narząd	Średnia wielkość dawki $\mu\text{Gy/MBq}$
Nerki	44,9
Ściany pęcherza moczowego	21,5
Śledziona	15,7
Ściana serca	11,8
Płuca	10,0
Wątroba	9,0
Powierzchnia kości	8,0
Nadnercza	7,2
Czerwony szpik	7,1
Trzustka	6,8
Tarczycza	6,7
Ściana woreczka żółciowego	6,2
Macica	5,9
Jajniki	4,9
Jelito cienkie	4,8
Żołądek	4,8
Górna ściana jelita grubego	4,7
Dolna ściana jelita grubego	4,7
Grasica	4,5
Całe ciało	4,2
Mięśnie	3,5
Jądra	3,0
Piersi	2,8
Mózg	2,4
Skóra	2,1
Równoważnik dawki efektywnej*	10,3
Dawka efektywna*	8,0
*Równoważnik dawki efektywnej i dawka efektywna wyrażone są w $\mu\text{Sv/MBq}$.	

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Kontrola jakości

LeukoScan jest odtwarzany w 0,5 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Po odtworzeniu dodaje się 1 ml nadtechnecjanu sodowego [^{99m}Tc].

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 0,25 mg fragmentów Fab' znakowanych 900 ± 200 MBq technetu ^{99m}Tc w postaci nadtechnecjanu (w przybliżeniu 1,2 ml).

Po radioznakowaniu przeciwciała i rozpuszczeniu 10 μl próbki w 1,5 ml roztworu soli, natychmiast określić czystość radiochemiczną metodą Natychmiastowej Chromatografii Cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym na nośniku z włókien szklanych, 1×9 cm stosując aceton jako rozpuszczalnik. Gdy czoło rozpuszczalnika jest poniżej 1 cm od górnej krawędzi paska, wyjąć go, przeciąć na pół i umieścić każdy fragment osobno w szklanej probówce. Dokonać pomiaru każdej z probówek w liczniku scyntylacyjnym, kalibratorze dawki lub analizatorze radiochromatogramów. Obliczyć zawartość procentową wolnego technetu według wzoru:

$$\text{Zawartość \% wolnego technetu} = \frac{\text{Aktywność w górnej połówce paska}}{\text{Całkowita Aktywność}} \times 100\%$$

Radioznakowany produkt nie powinien zawierać więcej niż 10% wolnego technetu.

Każda ilość nieużytego produktu lub materiał odpadowy powinien zostać zutylizowany zgodnie z lokalnymi przepisami.

ANEKS II

- A. <WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ> WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ
WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) substancji biologicznie czynnej(ych)

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę

• **INNE WARUNKI**

Nie dotyczy.

**C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT
ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

Nie dotyczy

ANEKS III

OZNAKOWANIE I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA <OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH> <ORAZ>
<OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH>
(OZNAKOWANIE OPAKOWANIA)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LeukoScan 0,31 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
sulesomabu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 0,31 mg sulesomabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Każda fiolka zawiera chlorek cyny (II), sodu chlorek, sodowo-potasowy winian, sodu octan, azot.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
0,31 mg sulesomabu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Po wymieszaniu z Tc, końcowy produkt musi być utylizowany jako odpad radioaktywny, zgodnie z
lokalnymi wytycznymi.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP MM/RRRR

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po użyciu pojemnik powinien być zutylizowany jako odpad radioaktywny.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Straße 69
D-64293 Darmstadt
Niemcy
Tel: +49-6151- 66 715 66
Faks: +49-6151-66 715 77
e-mail: europe@immunomedics.com

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/032/001

13. NUMER SERII

Nr serii #

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

(OZNAKOWANIE FIOŁKI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

LeukoScan 0,31 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
0,31 mg liofilizowany sulesomabu, chlorek cyny(II) oraz stabilizatory.
Do podawania dożylnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podawania dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP 48 Miesiący

4. NUMER SERII

Seria nr #

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Zawiera 0,31 mg liofilizowanego sulesomabu, chlorek cyny(II) i stabilizatory.

6. INNE

Uzupełnić sterylnym, niepyrogennym roztworem ^{99m}Tc Na nadtechnecjanu.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA
LeukoScan (0,31 proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)
(sulesomabu)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy przeczytać Charakterystykę Produktu Leczniczego lub zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja. Ta ulotka odnosi się tylko do LeukoScan.
- W razie dalszych pytań należy zwrócić się do lekarza.
o Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest LeukoScan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem LeukoScan
3. Jak stosować LeukoScan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać LeukoScan
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LeukoScan I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Przeciwciało jest naturalną substancją wytwarzaną przez organizm, która łączy się z obcymi substancjami pomagając usunąć je z organizmu pacjenta. Organizm ludzki produkuje wiele różnych rodzajów przeciwciał.

LeukoScan (sulesomabu) jest specjalnym rodzajem przeciwciała, które wiąże się z powierzchnią pewnego rodzaju komórek krwi zwanych leukocytami. Jest ono produkowane przez myszy i jest oczyszczone w taki sposób, że może być stosowane u ludzi. Kiedy jest połączone z radioaktywnym izotopem technetu i wstrzyknięte do żył pacjenta znajduje nienormalne nagromadzenie białych krwinek i łączy się z nimi. W ciągu jednej do ośmiu godzin po wstrzyknięciu pacjent zostanie położony na specjalnym stole i zostaną mu wykonane zdjęcia za pomocą standardowych gamma kamer. To pomoże lekarzowi postawić diagnozę i określić rozległość zmian chorobowych. Lekarz wykonuje to stosując specjalną, obrazującą kamerę, która ujawnia miejsca radioaktywne i pozwala zobaczyć gdzie rozmieszczone są ogniska zapalne. Ten produkt jest stosowany wyłącznie w do diagnostyki.

LeukoScan jest stosowany, aby określić obecność zakażenia w kościach długich. W krótkim czasie po wynieszeniu LeukoScan z radioaktywnym izotopem technetu lekarz wstrzyknie go do żył. Od jednej do ośmiu godzin później pacjent zostanie umieszczony na specjalnym stole i zostaną mu zrobione zdjęcia za pomocą standardowych gamma kamer, aby zobaczyć gdzie rozmieszczone są ogniska zapalne.

LeukoScan jest fragmentem przeciwciała połączonym z substancją radioaktywną zwana technetem. LeukoScan jest stosowany u pacjentów z podejrzeniem choroby zwanej zapaleniem szpiku kostnego. Przeciwciało jest zdolne wiązać się z powierzchnią białych krwinek, które gromadzą się w obszarze zakażenia. Gdy radioaktywne przeciwciało wiąże się z białą krwinką, lekarz może określić gdzie zakażenie jest zlokalizowane za pomocą specjalnej obrazującej kamery, która ujawnia obszary radioaktywności. To pomaga lekarzowi określić czy ma do czynienia z zakażeniem wewnątrz kości i jaki rodzaj leczenia zastosować.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEUCOSCAN

Kiedy nie stosować leku LeukoScan

- W razie znanego uczulenia (nadwrażliwości) na sulesomabu lub jakiegokolwiek inne białko mysie. Należy powiedzieć to lekarzowi. Nie powinno się podawać LeukoScan takiemu pacjentowi.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując LeukoScan:

- Jeżeli jest możliwe, że pacjent ma silną reakcję alergiczną na LeukoScan. W takim przypadku, lekarz powinien uważnie obserwować pacjenta przez krótki czas po tym jak został mu podany ten produkt.
- Jeżeli kiedykolwiek podano pacjentowi LeukoScan lub inny produkt wykonany na bazie mysich przeciwciał, lekarz powinien pobrać próbkę krwi w celu wykonania testów w celu upewnienia się, że u pacjenta nie rozwinęła się alergia.
- Jeżeli przygotowany roztwór LeukoScan jest przebarwiony lub zawiera nierozpuszczone cząstki, lekarz nie powinien go użyć.

Stosowanie z innymi lekami

Dotychczas nie zostały opisane interakcje z jakimkolwiek innym produktem leczniczym.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku LeukoScan z jedzeniem i piciem

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu jedzenia i picia.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

- Nie należy stosować LeukoScan w okresie ciąży.

Karmienie piersią

- Należy zaprzestać karmienia piersią dziecka na co najmniej 24 godziny po podaniu LeukoScan.

Stosowanie produktów radiofarmaceutycznych

- Produkty radiofarmaceutyczne powinny być stosowane wyłącznie przez wykwalifikowany personel posiadający odpowiednie uprawnienia rządowe na stosowanie i posługiwanie się radionuklidami.
- Te produkty radiofarmaceutyczne mogą być odbierane, stosowane i zarządzane wyłącznie przez autoryzowane osoby w wyznaczonych warunkach klinicznych. Ich otrzymywanie, składowanie, stosowanie, przekazywanie i utylizowanie podlega regulacjom prawnym i (lub) licencjonowaniu przez właściwe oficjalne kompetentne organizacje.

- Produkty radiofarmaceutyczne powinny być przygotowane przez użytkownika w sposób, który spełnia wymogi zarówno zabezpieczenia przed promieniowaniem jak i farmaceutyczne wymagania jakości. Należy przedsięwziąć odpowiednie środki zapewniające właściwą aseptyczność, zgodną z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) dla farmaceutyków.
- Po użyciu wszystkie pojemniki powinny być utylizowane jako odpady radioaktywne.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie zostały przeprowadzone badania wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku LeukoScan

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK LEUKOSCAN

Dawkowanie

Pacjent otrzyma pojedynczą dawkę 0,25 mg LeukoScan. Będzie ona zawierać radioaktywny izotop technetu w ilości zwanej 740-1110 MBq.

Metoda i (lub) drogi podawania

Lekarz przygotuje LeukoScan i radioaktywny izotop technetu w objętości 1,5 ml. LeukoScan w dawce 0,25 mg zostanie oznakowany za pomocą 740-1110 MBq technetu. Ten materiał zostanie potem wstrzyknięty do żył pacjenta.. Dawka radioaktywności jest bezpieczna i zniknie z ciała pacjenta po 24 godzinach.

Częstość podawania

LeukoScan jest przygotowany do jednorazowego wstrzyknięcia. Jeżeli lekarz zdecyduje, aby podać go ponownie po kilku tygodniach albo kilku miesiącach, krew pacjenta będzie musiała zostać uprzednio zbadana, aby sprawdzić czy nie rozwinęła się alergia na LeukoScan.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku LeukoScan

Maksymalna ilość LeukoScan, która może zostać podana nie została określona. Podawano czterokrotnie większą ilość niż ta, którą pacjent otrzyma, bez niepożądanych reakcji. Jest mało prawdopodobna możliwość podania zbyt dużej dawki promieniowania po podaniu LeukoScan, pochłonięta przez pacjenta wielkość dawki może zostać zmniejszona przez zwiększenie doustnego lub dożylnego podawania płynów, wspomagające wydalanie radioznacznika.

Pominięcie zastosowania leku LeukoScan

LeukoScan jest przeznaczony do jednorazowego wstrzyknięcia.

Jeżeli pacjent ma jakiegokolwiek pytania dotyczące stosowania tego produktu powinien zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, LeukoScan może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane, jednakże nie częste, zostały zgłoszone. Dotyczyły one niewielkiego zwiększenia liczby pewnego rodzaju białych krwinek zwanych eozynofilami (bez żadnych widocznych objawów) i wysypki.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK LEUKOSCAN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Termin ważności i warunki przechowywania

Zestaw – 48 miesięcy od daty produkcji. Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać. Odtworzony i radioznakowany materiał – 4 godziny. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Po użyciu pojemnik powinien zostać zutytylizowany jako odpad radioaktywny.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek LeukoScan

Zestaw do przygotowania ^{99m}Tc-znakowanego LeukoScan.
Zestaw nie zawiera radioizotopu.

Substancją czynną leku jest: sulesomabu.
Każda 3 ml fiolka zawiera 0,31 mg sulesomabu (IMMU-MN3 fragmenty antygranulocyty Fab'-SH mysiego przeciwciała monoklonalnego).

Inne składniki leku to:

Chlorek cyny (II), dwuwodny	Sodu chlorek
Kwas octowy, lodowaty (śląd)	Kwas solny (śląd)
Sodowo-potasowy winian, czterowodny	Sodu octan, trójwodny
Sacharoza	Azot

Jak wygląda lek LeukoScan wygląda i co zawiera opakowanie

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka jest przygotowana tak aby zawierała 0,31 mg liofilizowanych fragmentów przeciwciała monoklonalnego LeukoScan.

Fiolka ze szkła Typu I jest zamknięta szarym korkiem z gumy butylowej zabezpieczonym zieloną zrywaną plombą.

Wielkość opakowania: jedna fiolka w tekturowym pudełku.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Immunomedics GmbH
Otto-Röhm-Straße 69

D-64293 Darmstadt
Niemcy

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu