

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LeukoScan 0,31 mg pulbere pentru solutie injectabila

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kit pentru prepararea LeukoScan marcat cu ^{99m}Tc .

Fiecare flacon de 3 ml contine sulesomaba (IMMU – MN3 murin Fab' – SH fragmente de anticor monoclonal antigranulocitar) 0,31 mg pentru prepararea LeukoScan marcat cu ^{99m}Tc . Kitul nu include radioizotopul.

Excipienti:

Zahar (37,8mg)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru solutie injectabila.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest produs medicamentos este folosit numai în scop diagnostic.

LeukoScan este indicat în diagnosticarea imagistica pentru determinarea localizării și extinderii infecției/inflamației la nivelul oaselor, la pacienții supecțati de osteomielita, inclusiv la pacienții cu ulcer diabetic la nivelul piciorului.

LeukoScan nu a fost utilizat pentru diagnosticul osteomielitei la pacienții cu siclemie.

4.2 Doze și mod de administrare

Solutia marcata radioactiv trebuie administrata sub forma de injectie intravenoasa. Dupa injectare, orice cantitate de solutie astfel reconstituita trebuie aruncata.

LeukoScan nu este recomandat pentru a fi utilizat la copii.

Nu s-au efectuat studii oficiale la pacienții cu insuficienta renala sau hepatica. Cu toate acestea, datorita dozei scazute de proteina adminstrata, precum si timpului de injumatatire plasmatica scazut al ^{99m}Tc , probabil ca ajustarea dozei nu este necesara la acesti pacienti.

Produsele radiofarmaceutice trebuie folosite doar de personalul calificat cu autorizare guvernamentala corespunzatoare pentru utilizarea si manipularea radionuclizilor.

Acest radiofarmaceutic poate fi primit, folosit si administrat doar de personal autorizat, in conditii clinice desemnate. Primirea, pastrarea, utilizarea, transportul si eliminarea sa sunt supuse reglementarilor si/sau autorizatiilor corespunzatoare, din partea organizatiilor locale oficiale competente.

Pentru prepararea LeukoScan [^{99m}Tc], continutul flaconului se reconstituie imediat inaintea de folosire, in forma nemarcată. Continutul initial al flaconului, nu trebuie administrat direct pacientilor inainte de radiomarcare.

Pentru instructiuni privind prepararea a se vedea pct. 6.6.

Pentru readministrare a se vedea pct. 4.4.

4.3 Contraindicații

Pacientii cu alergii sau hipersensibilitate cunoscute la proteinele de soarece.

Sarcina.

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Siguranta si acuratetea diagnosticului in cazul persoanelor sub virsta de 21 de ani, nu au fost inca stabilite. Administrarea LeukoScan la subiectii tineri, trebuie efectuata doar dupa luarea in considerare a posibilelor riscuri si beneficii pentru fiecare subiect in parte.

Protocolul imagistic recomandat

Imunoscintigrafia trebuie efectuata in intervalul de 1-8 ore dupa injectare.

Nu exista nici o diferenta esentiala in detectarea prezentei sau absentei osteomielitei in intervalul de 1-2 ore sau 5-8 ore dupa injectie. Aceasta sugereaza ca imagistica poate fi realizata oricand intre 1-8 ore de la injectare (la aprecierea departamentului de medicina nucleara si a pacientului).

Pentru observarea adecvata a zonei afectate, trebuie realizate, la 1-8 ore post-injectare, vizualizari plane din toate perspectivele necesare cu cel putin 500 k numarari sau 10 minute pe perspectiva. Este recomandata realizarea de imagini in mod de lucru analog/digital si cu o matrice de cel putin 128x128.

Poate fi utilizata si tomografia computerizata cu emisie monofotonica (SPECT) care poate ajuta in diferentierea osteomielitei de infectiile tesutului moale. Parametrii recomandati de realizare imagistica SPECT sunt: 60 de proiectari in tehnica de 360° step-and-shoot, 30 secunde per vizualizare intr-o matrice de 64x64. Se recomanda si procesarea datelor prin proiectarea filtrata inapoi si reconstituirea in 3 planuri (transaxial, coronal si sagital).

Interpretarea imaginilor

Cind o scanare a osului este pozitiva si imaginea cu LeukoScan este negativa, infectia este putin probabila.

Cind o scanare a osului este negativa, imaginea cu LeukoScan poate rareori sa arate un raspuns pozitiv si acest lucru poate indica osteomielita timpurie.

Hipersensibilitatea

Oricand sunt administrate substante care contin proteine de soarece sunt posibile reactii anafilactice si alte reactii de hipersensibilitate. In cazul aparitiei unei reactii adverse trebuie sa fie accesibile facilitati adecvate de resuscitare cardiopulmonare si personal pregatit pentru interventie imediata.

Anticorp uman anti-soarece (HAMA - Human Anti-mouse Antibody)

In studiile clinice care au inclus peste 350 de pacienti, nu s-a observat nici inducerea de anticorpi umani anti-soarece fata de fragmentele de anticorpi si nici cresterea nivelului HAMA la pacientii care prezentau deja HAMA.

Pacientii carora li se administrase anterior produse cu anticorpi monoclonali de murine este mai probabil sa prezinte HAMA. La pacientii cu HAMA, poate exista o sansa mai mare de reactii de hipersensibilitate si de eficacitate diminuada a imagisticii.

Readministrare

Pana in prezent, exista putine informatii despre siguranta folosirii repetate. Readministrarea ar trebui luata in calcul doar pentru pacientii in al caror ser nu se evidentiaza niveluri ridicate de anticorpi umani anti-soarece (HAMA) din proba analizata. De asemenea trebuie luata in calcul si totalitatea dozelor de radiatie administrate pacientului de-a lungul timpului.

Titrul de HAMA trebuie determinat inainte de administrarea repetata a LeukoScan.

Hemoglobinurie nocturna paroxistica

Nu este de asteptat ca LeukoScan sa adere de leucocitele pacientilor cu hemoglobinurie paroxistica nocturna.

4.5 Interactiuni cu alte medicamente si alte forme de interactiune

Nu s-au efectuat studii oficiale cu privire la interactiunea cu alte medicamente, dar nu s-au descris interactiuni pana la aceasta data, inclusiv la pacientii tratati cu antibiotice.

4.6 Sarcina si alăptarea

Femei cu potential fertil

Cand este necesara administrarea de produse radioactive la femeile cu potential fertil, trebuie intotdeauna cerute informatii despre sarcina. Oricare femeie care prezinta absenta unei menstrue trebuie considerata ca fiind gravida pana la stabilirea etiologiei acesteia. In caz de incertitudine, este important ca expunerea la radiatii sa fie mentinuta la nivelul minim necesar pentru obtinerea informatiilor clinice dorite. In asemenea situatii trebuie luate in considerare tehnicile alternative care nu implica utilizarea radiatiilor ionizante.

Sarcina

Administrarea LeukoScan este contraindicata in timpul sarcinii.

Procedurile care implica radionuclizi si care sunt aplicate gravidelor presupun de asemenea doze de radiatii si asupra fatului.

LeukoScan este contraindicat in sarcina. Administrarea a 750 MBq LeukoScan va crea o doza absorbita de un embrion sau un fat intr-o perioada precoce de 4,1 mGy.

Alaptarea

Înainte de administrarea unui produs radioactiv unei mame care alăptează, trebuie evaluat dacă investigația poate fi amânată în condiții rezonabile până la întreruperea alăptării și, de asemenea, dacă s-a ales cel mai potrivit radiofarmaceutic, având în vedere posibilitatea excreției substanței radioactive în laptele matern. Dacă administrarea este considerată necesară, alăptarea trebuie întreruptă iar laptele exprimat trebuie îndepărtat. De obicei se recomandă reluarea alăptării în momentul în care nivelul de radiație din lapte nu va prezenta, pentru copil, o doză de radiație mai mare de 1 mSv. Datorită timpului de înjumătățire plasmatică scurt al ^{99m}Tc de doar șase ore, o doză mai mică de 1 mSv în laptele matern poate apărea la 24 de ore după administrarea de LeukoScan [^{99m}Tc].

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii în acest sens.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse, minore, autolimitate și rare, considerate cel puțin posibil legate de LeukoScan, s-au raportat în cursul studiilor clinice: eozinofilie (3); și erupție cutanată facială (1). Niciuna din acestea nu au fost considerate grave și ambele s-au rezolvat fără secunde.

Experiența post-autorizare se referă în prezent la mai mult de 70000 flacoane vindute, și constă în 2 reacții alergice autolimitate, raportate.

1. În studii controlate, la 24 ore după injectare s-au observat reduceri semnificative statistice ale leucocitelor, de la o valoare medie de 8,9 la o valoare medie de 8,0 ($\times 10^3/\text{mm}^3$), dar au rămas în limite normale și au revenit la valoarea dinaintea injectării până la momentul următoarei măsurări la 10 zile. Prin contrast, la pacienții neinfecțati, s-au observat creșteri tranzitorii ale numărului de leucocite la 24 ore după administrarea de LeukoScan. Numărul eozinofilelor a crescut de la 2,7% înainte de injectare la 2,9% la 24 ore după injectare și la 3,9% la 10 zile, amplitudinea ambelor creșteri fiind importantă statistic. Importanța acestor creșteri a fost estimată de cercetători ca neavând consecințe clinice la nivel individual.

Nu se cunoaște dacă schimbările observate la nivelul numărului eozinofilelor sau leucocitelor, deși fără vreo importanță clinică, se datorează vreunui efect tranzitoriu asupra funcției leucocitelor. Astfel, rezultatele clinice de laborator nu au oferit nicio concluzie cu privire la mecanismul(e) implicate. Oricum, testele funcției granulocitare *in vitro* nu au arătat schimbări deosebite în momentul adăugării surselor.

In vitro, s-a observat o legătură pozitivă de limfocite de până la 2-6%. Efectul asupra funcției limfocitare nu s-a determinat.

2. HAMA:

La niciunul din pacienții cărora li s-a administrat LeukoScan nu s-a observat apariția HAMA care să reacționeze cu fragmentele de anticorpi.

3. Pentru fiecare pacient, expunerea la radiațiile ionizante trebuie să se justifice prin prisma beneficiului posibil. Radioactivitatea administrată trebuie ajustată astfel încât doza de radiație rezultată să fie doza cea mai mică posibilă, dar care să permită obținerea rezultatelor diagnostice dorite. Expunerea la radiații ionizante este asociată cu inducerea cancerului și cu posibilitatea apariției defectelor ereditare. Pentru investigațiile diagnostice de medicină nucleară, datele

disponibile în prezent sugerează ca frecvența de apariție a efectelor adverse este mică datorită dozei scăzute de radiații administrate.

4. În cazul celor mai multe investigații diagnostice care implică procedura de medicină nucleară, doza de radiație furnizată (doza efectivă/EDE) este mai mică de 20 mSv. În unele circumstanțe clinice se pot justifica doze mai mari.

4.9 Supradozaj

Nu s-a determinat cantitatea maximă de LeukoScan [^{99m}Tc] care poate fi administrată în siguranță. În studiile clinice, doze unice de 1,0 mg de LeukoScan marcate radioactiv cu 900 $\pm$ 200 MBq de ^{99m}Tc s-au administrat la 11 pacienți cu diferite tipuri de infecții și nu au existat reacții adverse la această doză.

În eventualitatea puțin probabilă a unui supradozaj cu LeukoScan [^{99m}Tc], doza absorbită de pacient poate fi redusă prin administrarea orală sau intravenoasă de lichide pentru a crește excreția radiofarmaceuticului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupul farmacoterapeutic: Radiofarmaceutice diagnostice. Cod ATC: V04D.

LeukoScan nu pare să exercite vreun efect farmacodinamic. În concentrațiile și activitățile întâlnite în procedurile diagnostice.

Anticorpul (IMMU-MN3) recunoaște o structură antigenică comună glicoproteinelor (NCA-90) de pe suprafața granulocitelor și a markerului tumoral, antigenul carcinoembrionar (CAE).

În cadrul unui studiu necronolat, deschis, efectuat la un singur grup de 53 pacienți cu infecții cronice de origine sau extindere necunoscute, s-au studiat doze de LeukoScan între 0,1 mg și 1,0 mg. Nu au existat efecte dependente de doză asupra eficacității imagistice (sensibilitate sau specificitate) pentru dozele de anticorpi cuprinse între 0,1 și 1,0 mg.

Studiile *in vitro* au demonstrat că LeukoScan nu are efect asupra reglării în sensul creșterii sau scăderii numărului de receptori de la nivelul granulocitelor, dar LeukoScan pare să adere mai degrabă la granulocitele activate decât la cele în repaus.

În 2 studii clinice controlate în care s-a utilizat LeukoScan, pentru a demonstra siguranța și eficacitatea acestui produs în definirea prezentei și localizării osteomielitei, la un total de 175 pacienți evaluați, LeukoScan a prezentat o sensibilitate de 88,2%, o specificitate de 65,6%, o acuratețe de 76,6%, o valoare predictivă pozitivă de 70,8% și o valoare predictivă negativă de 85,5%.

Într-un subgrup de pacienți la care LeukoScan s-a comparat direct cu testul actual de scanare cu leucocite (WBC) autologe marcate cu ^{111}In (uneori cu Tc-^{99m}), LeukoScan a arătat o creștere semnificativă statistic a sensibilității față de cea a scanării cu leucocite (87,7% comparativ cu 72,6%, $p=0,003$ prin testul McNemar), fără vreo scădere perceptibilă a specificității față de imagistica cu leucocite (67,1% comparativ cu 69,4%).

Rezultatele clinice au arătat că pentru diferitele localizări ale osteomielitei, LeukoScan poate arăta rezultate diferite. Produsul este mai sensibil (93,9% comparativ cu 80,6%), dar mai puțin specific (51,6% comparativ cu 72,9%), în diagnosticarea osteomielitei la pacienții cu ulcere diabetice ale piciorului decât

la pacienții cu alte localizări ale osteomielitei osului lung. Cu toate acestea, există o acuratețe diagnostică echivalentă între cele 2 metode (77,5% comparativ cu 75,8%). Această diferență se poate explica probabil prin prezentarea mai complicată clinic din punct de vedere anatomic și fiziopatologic a osteomielitei la piciorul diabetic, făcând mai dificilă diferențierea țesutului moale și a infecției osoase decât în alte localizări ale osteomielitei osului lung.

O evaluare a impactului clinic potențial al LeukoScan a demonstrat că acesta ar putea schimba abordarea clinică în 50,2% din cazuri sau ar putea îmbunătăți efectul clinic în 43,4% din cei 175 pacienți evaluați cu suspiciune de osteomielită. La 49,7% din pacienți, LeukoScan s-a presupus că oferă un beneficiu clinic care nu poate fi atins prin alte metode diagnostice imagistice disponibile, cu posibilitatea ca diagnosticul să poate fi realizat doar de LeukoScan singur la 70,3% din pacienți. Aceste beneficii sunt de asemenea însoțite de o reducere substanțială (85,4%) a numărului de pacienți care ar mai necesita alte proceduri imagistice diagnostice.

Deoarece LeukoScan interacționează cu CEA, trebuie ținut minte că ar putea interacționa cu tumorile producătoare de CEA.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-au efectuat studii farmacocinetice după administrarea intravenoasă a produsului. La o oră după injectare, nivelul sanguin a fost de 34% față de nivelul inițial, 17% la 4 ore și de 7% față de nivelul inițial după 24 de ore de la administrare. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de aproximativ 1,5 ore; calea de eliminare este predominant renală cu un procent de 41% din radioactivitate eliminat urinar în într-un interval de 24 de ore de la administrare.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a efectuat un număr redus de studii non-clinice atât cu agenți marcați cât și nemarcați. Aceștia nu au relevat aspecte deosebite. Ar trebui notat că, oricum, aceste studii nu evaluează potențialul carcinogen, toxicitatea genică sau toxicitatea față de funcția de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură stanoasă dihidrat
Acid acetic glacial (urme)
Tartrat de sodiu și potasiu, tetrahidrat
Zahăr

Clorură de sodiu
Acid clorhidric (urme)
Acetat de sodiu trihidrat
Nitrogen

6.2 Incompatibilități

Acest produs nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctele 6.6 sau 12.

6.3 Perioada de valabilitate

Kit – 48 luni

Produsul reconstituit și radiomarcant – 4 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Kit – A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Produsul reconstituit și radiomarcant – A nu se depozita la temperaturi de peste 25°C. A nu se ține la frigider sau congelator.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un flacon cu LeukoScan liofilizat se prepară astfel încât să conțină fragmente de anticorp monoclonal 0,31 mg.

Flaconul din sticlă de tip I este închis cu un dop din butil cauciuc gri cu un sigiliu flip-off de culoare verde.

Marimea ambalajului: cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se citi cu atenție în întregime instrucțiunile înainte de a se începe procedura de preparare.

LeukoScan este o formulare sterilă și liofilizată, conținând sulesomaba 0,31 mg pe flacon și clorura stanoasă dihidrat 0,22 mg, tartrat de sodiu și potasiu tetrahidrat 3,2 mg, acetate de sodiu trihidrat 7,4 mg, clorura de sodiu 5,5 mg, acid acetic glacial (urme), acid clorhidric (urme), zahăr 37,8 mg, nitrogen (vid). Agentul de imagistică, tehnetic – 99m LeukoScan [technetium – 99m sulesomaba], este format prin reconstituirea conținutului flaconului de LeukoScan, cu 0,5 ml clorura de sodiu pentru injecții, urmată de adăugarea a 1100 MBq pertechnetat de sodiu [^{99m}Tc] într-un ml clorura de sodiu pentru injecții. Solutia rezultată are un pH de 4,5 - 5,5 și este doar pentru administrare intravenoasă.

Radiofarmaceuticele trebuie preparate de către utilizatori astfel încât să îndeplinească atât cerințele de siguranță radiologică cât și cele de calitate farmaceutică. Trebuie luate măsuri specifice aseptice, în concordanță cu regulile de bună practică în fabricație (GMP) pentru farmaceutice.

Radiofarmaceuticele reconstituite trebuie manevrate folosind manșuri impermeabile, protecție adecvată pentru radioactivitate și tehnici aseptice. După reconstituire, radiofarmaceuticele și flacoanele neutilizate trebuie tratate ca deșeu radioactiv și îndepărtate conform cu cerințele locale.

Orice produs neutilizat, sau deșeu, trebuie distrus în concordanță cu reglementările locale.

Modul de preparare

1. Se obțin cel puțin 1000MBq de eluat proaspăt de pertechnețat de sodiu ^{99m}Tc , eliberat de orice sursă comercială care a fost la rândul ei curățată în ultimele 24 de ore. Folosindu-se soluție salină, se realizează un volum final de soluție de 0,1 ml.
2. Curățați dopul de cauciuc al fiecărui flacon cu un tampon cu alcool. Pentru reconstituirea pulberii liofilizate, se adaugă cu o seringă sterilă 0,5 ml de soluție salină în flaconul de LeukoScan protejat, de 3 ml.
3. Se agită cu grijă conținutul flaconului timp de 30 secunde pentru a se asigura dizolvarea. Marcarea radioactivă se realizează imediat după reconstituirea produsului.
4. Se adaugă 1,0 ml în flaconul protejat, se agită și se lasă 10 minute pentru a permite realizarea reacției de marcarea. Volumul total din flacon este de 1,5 ml.
5. Pe baza activității măsurate în calibratorul de activitate, se extrage o cantitate suficientă de produs pentru a asigura activitatea dorită (750 – 1100 MBq de ^{99m}Tc , vezi Doze și mod de administrare). LeukoScan [^{99m}Tc] poate fi utilizat după 10 minute și trebuie folosit în decurs de 4 ore de la preparare. După reconstituirea LeukoScan [^{99m}Tc] poate fi păstrat la temperatura camerei.
6. Anterior administrării, soluția trebuie examinată vizual pentru observarea eventualelor particule de substanță și a modificărilor de culoare. Dacă se constată aceste situații, produsul trebuie eliminat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/032/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 Februarie 1997
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20.05.2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Datum schválení poslední změny nebo převodu: ZZ/LL/AAAA

11. DOZIMETRIE

Pentru acest produs medicamentos, doza efectivă rezultată din administrarea unei activități de 750 MBq este de 7,7 mSv pentru un individ de 70 kg.

Technețiu [^{99m}Tc] se dezintegrează, cu emisia de radiații gamma cu o energie de 140 keV și o perioadă de înjumătățire de 6 ore, la technețiu [^{99}Tc] care poate fi considerat cvasistabil.

Dozele de radiație absorbită estimate pentru un pacient adult mediu (70 kg) după administrarea intravenoasă de LeukoScan marcat cu 750 MBq de technețiu-99m sunt oferite în tabelul 1. Aceste doze presupun un interval de golire a vezicii de 2 ore. Valorile au fost calculate conform Medical Internal Radiation Dosimetry.

Table 1

Rezumatul Dozimetriei la nivelul organelor în condiții normale pentru un pacient mediu adult (70 kg) după administrarea intravenoasă a unei doze de LeukoScan marcat cu technețiu-99m 750 MBq [Doza estimată la 13 pacienți 26 administrări]	
LeukoScan [^{99m}Tc]	
Organ	Doza medie $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$
Rinichi	14,9
Peretele vezicii urinare	21,5
Splina	15,7
Peretele cardiac	11,8
Plamani	10,0
Ficat	9,0
Suprafete osoase	8,0
Suprarenale	7,2
Maduva hematopoietică	7,1
Pancreas	6,8
Tiroida	6,7
Peretele vezicii biliare	6,2
Uter	5,9
Ovare	4,9
Intestinul subțire	4,8
Stomac	4,8
Peretele intestinului gros proximal	4,7
Peretele intestinului gros distal	4,7
Timus	4,5
Corpul ca întreg	4,2
Musculatura	3,5
Testicule	3,0
Sani	2,8
Creier	2,4
Piele	2,1
Echivalentul dozei efective*	10,3
Doza efectivă*	8,0
* Echivalentul dozei efective și Doza efectivă sunt exprimate în unități $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$.	

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Controlul de calitate

LeukoScan se reconstituie cu 0,5 ml soluție de clorura de sodiu izotonică injectabilă. După reconstituire, se adaugă 1 ml pertehentat de sodiu [^{99m}Tc].

Doza recomandată pentru adulți este de 0,25 mg de fragment Fab' marcat cu 900 ± 200 MBq pertehentat de technetiu ^{99m}Tc (aproximativ 1,2 ml).

După radiomarcarea anticorpului și diluarea a 10 μl de probă cu 1,5 ml soluție salină, se determină imediat puritatea radiochimică prin Cromatografia Instant în Strat Subțire pe gel de siliciu impregnat pe benzi din fibră de sticlă, 1 x 9 cm, folosind acetona ca solvent. Când frontul solventului este la 1 cm de la partea superioară a benzii, aceasta se îndepărtează, se taie în jumătate și se plasează fiecare jumătate într-un tub din sticlă. Se evaluează fiecare tub cu ajutorul unui contor de scintilații gamma, calibrator de doze sau analizor radiocromatograf. Se calculează procentul de technetiu liber conform:

$$\% \text{ Technetium Liber} = \frac{\text{Activitatea din jumătatea de sus a benzii}}{\text{Activitatea totală}} \times 100$$

Produsul radiomarcat nu trebuie să conțină mai mult de 10% technetiu liber.

Orice produs neutilizat sau deșeu, trebuie distrus în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului(ilor) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **ALTE CONDITII**
Nu se aplica

C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Nu se aplica

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SI AMBALAJUL PRIMAR

(ETICHETA AMBALAJULUI)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LeukoScan 0,31 mg pulbere pentru solutie injectabila
sulesomaba

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon contine sulesomaba 0,31 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fiecare flacon contine clorura stanoasa, clorura de sodiu, tartrat de sodiu si potasiu, acetate de sodiu, zahar, nitrogen.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru solutie injectabila
0,31 mg sulesomaba

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasa.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Produs folosit numai pentru diagnostic.

Dupa amestecarea cu Tc, produsul final trebuie distrus ca deșeu radioactiv in concordanta cu legile locale.

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se pastra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Dupa utilizare, containerul trebuie distrus ca deșeu radioactiv.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/032/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie #

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală. ZZ/LL/AAAA

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LeukoScan 0,31 mg pulbere pentru soluție injectabilă
0,31 mg sulesomaba liofilizat, clorura stanoasă și conservanți.
Pentru administrare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

LL/AAAA

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie #

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Conține sulesomaba liofilizat 0,31 mg, clorura stanoasă și conservanți.

6. ALTE INFORMAȚII

A se rehicărata cu pertechnetat de sodiu ^{99m}Tc , steril și apirogen.

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR
LeukoScan (0,31 mg pulbere pentru soluție injectabilă)
(sulesomaba)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament

- Pastrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Nu conține toate informațiile despre medicament de care s-ar putea să aveți nevoie, așa că vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului sau să vă adresați medicului dumneavoastră sau asistentei dacă aveți întrebări. Prospectul se referă strict la LeukoScan.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect:

- 1. Ce este LeukoScan și pentru ce se utilizează**
- 2. Înainte să utilizați LeukoScan**
- 3. Cum să utilizați LeukoScan**
- 4. Reacții adverse posibile**
- 5. Cum se păstrează LeukoScan**
- 6. Informații suplimentare**

1. CE ESTE LEUKOSCAN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Un anticorp este o substanță naturală produsă de corp care aderă de substanțe străine pentru a ajuta la îndepărtarea acestora din corp. Dumneavoastră produceți diferite tipuri de anticorpi.

LeukoScan (sulesomaba) este un tip special de anticorp care aderă de suprafața unui anumit tip de celule sanguine numite leucocite. Este produs de soareci și purificat astfel încât poate fi utilizat și de către oameni. Când este combinat cu izotopul de tehnetiu radioactiv și va fi injectat în venă, găsește acumularea anormală de leucocite și se atașează la ele. Într-un interval de 1-8 ore după injectare, veți fi așezat pe o masă specială și vi se vor face fotografii cu o cameră nucleară standard. Aceasta îl ajută pe medicul dumneavoastră să vă stabilească un diagnostic și să evalueze extinderea bolii. Medicul face aceasta folosind o cameră de imagistică specială care evidențiază zonele de radioactivitate pentru a vedea unde sunt localizate infecțiile. Acest medicament este utilizat doar în scopuri de diagnostic.

LeukoScan este folosit pentru determinarea prezentei infecțiilor la nivelul oaselor lungi. La scurt timp după amestecarea LeukoScan cu izotopul radioactiv de tehnetiu, medicul va injecta produsul în venă. Într-un interval de 1-8 ore ulterior injectării veți fi așezat pe o masă specială și vi se vor face poze cu camera nucleară standard pentru a vedea localizarea infecțiilor.

LeukoScan este un fragment de anticorp care este legat de o substanță radioactivă numită tehnetiu. LeukoScan este folosit la pacienții cu suspiciune de infecție la nivelul oaselor numite osteomielită. Anticorpul este capabil să adere la suprafața leucocitelor care se infiltrează în zona infecției. Când anticorpul aderă de suprafața leucocitelor, medicul dumneavoastră poate determina localizarea infecției folosind o cameră de imagistică specială care evidențiază zonele de radioactivitate. Medicul poate de asemenea aprecia extinderea bolii. Aceasta îl va ajuta pe medic să determine dacă există infecție la nivelul osului și ce fel de tratament să utilizeze.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI LEUKOSCAN

Nu trebuie sa folositi LeukoScan 0,31 mg, pulbere pentru solutie injectabila

- Daca stiti ca sunteti alergic (hipersensibil) la sulesomaba sau la orice proteina care provine de la soareci, va rugam sa va informati medicul. Nu trebuie deci sa vi se administreze LeukoScan.

Aveti grija deosebita cand utilizati LeukoScan

- Este posibil sa aveti reactii alergice grave la LeukoScan. De aceea doctorul dumneavoastra trebuie sa va tina sub observatie atenta pentru o perioada de timp scurta dupa administrarea acestui medicament.
- Daca ati folosit vreodata LeukoScan sau vreun alt produs provenit dintr-un anticorp de soarece, medicul dumneavoastra trebuie sa va recolteze o proba de sange pentru analize pentru a fi sigur ca nu ati dezvoltat vreo alergie fata de LeukoScan.
- Daca solutia preparata de LeukoScan are modificari de culoare sau contine particule, nu trebuie utilizata.

Utilizarea altor medicamente:

Pana la aceasta data nu s-au semnalat interactiuni cu alte medicamente.

Va rugam sa spuneti doctorului dumneavoastra dacă luati sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea LeukoScan cu alimente si bauturi

Nu s-au realizat studii in ceea ce priveste efectele alimentelor sau bauturilor

Sarcina si alaptarea

Sarcina

- Nu trebuie sa vi se administreze LeukoScan daca sinteti gravida.

Alaptarea

Daca alaptati, trebuie sa intrerupeti alaptarea cel putin 24 de ore dupa ce vi s-a administrat LeukoScan.

Folosirea produselor radiofarmaceutice:

- Produsele radiofarmaceutice trebuie utilizate doar de personalul calificat cu autorizarea guvernamentala adecvata pentru utilizarea si manipularea radionuclizilor.
- Acest radiofarmaceutic poate fi primit, folosit si administrat doar de personal autorizat in conditii clinice desemnate. Primirea, pastrarea, utilizarea, transportul si eliminarea sa sunt supuse reglementarilor si/sau autorizatiilor corespunzatoare, din partea organizatiilor locale oficiale competente.

- Radiofarmaceuticele trebuie preparate de utilizator in asa fel incat sa indeplineasca atat cerintele de siguranta radiologica cat si cele de calitate farmaceutica. Trebuie luate masuri adecvate de precautie aseptica, conform cu cerintele GMP pentru medicamente.
- Dupa folosire, recipientul trebuie indepartat ca deșeu radioactiv.

Conducerea vehiculelor si folosirea utilajelor

Nu exista studii cu privire la capacitatea de a conduce sau utiliza masini.

Informatii importante privind unele componente ale LeukoScan

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului înainte de a utiliza acest medicament.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI LeukoScan

Doza

Vi se administrează o singură doză de LeukoScan de 0,25 mg. Conține izotopul de tehneciu radioactiv în cantitate de 740 – 1110 MBq.

Mod si/sau cale de administrare

Medicul prepară LeukoScan și izotopul radioactiv de tehneciu într-un volum de 1,5 ml. 0,25 mg LeukoScan este marcat cu 740 – 1110 MBq tehneciu. Acest produs vi se injectează în venă. Doza de radioactivitate este sigură și dispare din corp în aproximativ 24 ore.

Frecvență

LeukoScan este preparat pentru o singură injectare. Dacă medicul decide să vă mai administreze produsul după un interval de câteva săptămâni sau luni, va trebui să vi se facă o testare sanguină întâi pentru a vedea dacă ați dezvoltat alergii la rata de LeukoScan.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din LeukoScan

Cantitatea maximă de LeukoScan care vă poate fi administrată nu a fost stabilită. Au fost pacienți cărora li s-a administrat de 4 ori cantitatea care vi se administrează dumneavoastră fără a dezvolta reacții adverse. În cazul puțin probabil al administrării unei supradoze cu LeukoScan, doza absorbită de pacient poate fi redusă sau scăzută prin administrarea orală sau intravenoasă de lichide pentru a grăbi excreția radiofarmaceuticului.

Dacă încetați să utilizați LeukoScan

LeukoScan este preparat pentru o singură injecție.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, LeukoScan poate provoca reactii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

S-au raportat unele reacții adverse, desi nu frecvent. Acestea includ o usoara crestere a numarului unor leucocite denumite eozinofile (dara fara simptome aparente) si eruptii cutanate.

Dacă apare vreuna dintre reactiile adverse mentionate sau daca observati orice reactie adversa nementionata in acest prospect dupa ce vi s-a administrat produsul, va rugam sa spuneti medicului dumneavoastra.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ LeukoScan

A nu se lasa la indemana si vederea copiilor.

Termen de valabilitate si conditii de pastrare:

Kit- 48 luni. A se pastra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

Produsul reconstituit si radiomarcant – 4 ore. A nu se pastra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

Dupa utilizare, containerul trebuie distrus ca deseu radioactiv.

6. ALTE INFORMATII

Ce contine LeukoScan

Kit pentru prepararea LeukoScan marcat ^{99m}Tc.

Kitul nu include radioizotopul.

Substanța activă este: sulesomaba.

Fiecare flacon de 3 ml contine sulesomaba (IMMU – MN3 murin Fab' – SH fragmente de anticorp monoclonal antigranulocitar).

Celelalte componente sunt:

Clorura stanoasa dihidrat	Clorura de sodiu
Acid acetic glacial (urme)	Acid clorhidric (urme)
Tartrat de sodiu si potasiu tetrahidrat	Acetat de sodiu trihidrat
Zahar	Nitrogen

Cum arata LeukoScan si continutul ambalajului

Pulbere pentru solutie injectabila

Un flacon contine 0,31 mg de LeukoScan fragmente de anticorp monoclonal liofilizat.

Flaconul din sticla de tip I este inchis cu un dop din butil cauciuc gri cu un sigiliu flip-off de culoare verde.

Detinatorul autorizatiei de punere pe piata si producatorul

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

Germania

Medicamentul nu mai este autorizat