

## **DODATEKI**

### **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

LeukoScan 0,31 Prašek za raztopino za injiciranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Komplet za pripravo  $^{99m}\text{Tc}$  označenega zdravila LeukoScan

Ena 3 ml viala vsebuje 0,31 mg sulezomaba (IMMU-MN3 fragmenti Fab'-SH antigranulocitnih monoklonalnih protiteles glodalcev) za pripravo  $^{99m}\text{Tc}$  označenega zdravila LeukoScan. Komplet ne vsebuje radioizotopa.

Pomožne snovi:  
saharoza (37,8 mg)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Prašek za raztopino za injiciranje

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Zdravilo LeukoScan je indicirano za diagnostično slikanje za določitev mesta in obsega okužbe ali vnetja kosti pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na osteomielitis, vključno z bolniki, ki imajo razjede na diabetični nogi.

Zdravilo LeukoScan ni bilo uporabljeno za diagnosticiranje osteomielitisa pri bolnikih s srpasto celično anemijo.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Z radioaktivnim izotopom označena raztopina mora biti aplicirana v obliki intravenske injekcije. Po injiciranju je vsak preostanek rekonstituirane raztopine potrebno zavreči.

Uporaba zdravila LeukoScan pri otrocih ni priporočljiva.

Uradne študije na bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter niso bile izvedene. Vseeno zaradi nizkega odmerka vnešenih beljakovin in kratkega razpolovnega časa  $^{99m}\text{Tc}$  prilagoditev odmerka pri teh bolnikih verjetno ni potrebna.

Radiofarmake sme uporabljati samo strokovno usposobljeno osebje z ustreznim uradnim pooblastilom za uporabo in ravnanje z radionuklidi.

Ta radiofarmak sme biti prevzet, uporabljen in apliciran samo s strani pooblaščenih oseb v določenih kliničnih ustanovah. Njegov prevzem, shranjevanje, uporaba, premeščanje in uničenje so predmet posebnih predpisov in/ali ustreznih pooblastil pristojnih lokalnih uradnih organov.

Za pripravo zdravila LeukoScan [ $^{99m}\text{Tc}$ ] je potrebno z radioizotopom neoznačeno vsebino viala neposredno pred uporabo rekonstituirati. Nerekonstituirana vsebina viala pred označevanjem z radionuklidom ne sme biti direktno aplicirana bolnikom.

Za navodila za pripravo glejte poglavje 6.6.

Za ponovni vnos (readministracijo) glejte poglavje 4.4.

### 4.3 Kontraindikacije

Bolniki z znanimi alergijami ali preobčutljivostjo na mišje beljakovine.

Nosečnost.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Varnost in diagnostična natančnost pri osebah, mlajših od 21 let, nista bili določeni. Vnos zdravila LeukoScan mladim osebam naj se izvede samo po pretehtanju možnih tveganj in koristi za posameznika.

#### Priporočeni protokol preiskave

Imunoscintigrafija naj bo opravljena eno do osem ur po injiciranju.

Če je bila preiskava opravljena 1-2 uri ali pa 5-8 ur po injiciranju, se rezultati zaznavanja prisotnosti oziroma odsotnosti osteomielitisa niso bistveno razlikovali. To dejstvo pove, da je preiskava lahko izvršena kadarkoli v časovnem obdobju ene do osmih ur po injiciranju (tako, da je najugodnejše za oddelek nuklearne medicine in za bolnika).

Eno do osem ur po injiciranju naj bo pravljeno ploskovno snemanje iz vseh smeri, ki so potrebne za vizualizacijo prizadetega področja in sicer z najmanj 500 000 impulzi oziroma v trajanju 10 minut za posamezno smer. Priporočljivo je snemanje slike v analognem in/ali digitalnem modusu in z matriko najmanj 128 x 128.

Opravljena je lahko tudi enofotonska izseвна tomografija (SPECT), ki lahko služi kot pomoč pri razločevanju osteomielitisa od infekcij mehkih tkiv. Priporočeni SPECT parametri so: 60 projekcij v 360° "step-and-shoot" tehniki, 30 sekund za posamezno smer, z matriko najmanj 64 x 64. Priporočljiva je obdelava podatkov s filtrirano vzvratno projekcijo in rekonstrukcijo v treh ravninah (transaksialni, koronarni in sagitalni).

#### Interpretacija posnetkov

Če je rentgenski posnetek kosti pozitiven in slikanje z LeukoScanom daje negativen rezultat, infekcija ni verjetna.

Če je rentgenski posnetek kosti negativen, slikanje z LeukoScanom v redkih primerih lahko daje pozitivni odgovor, kar lahko pomeni zgodnjo stopnjo osteomielitisa.

#### Preobčutljivost

Kadar so bolnikom aplicirani mišji proteini, so anafilaktične in druge preobčutljivostne reakcije vedno možne. V primeru neželene reakcije mora biti za takojšnjo uporabo na razpolago vsa oprema za kardiopulmonalno reanimacijo in ustrezno usposobljeno osebje.

#### Človeška protitelesa proti mišjemu antigenu (HAMA)

V kliničnih študijah, ki so vključevale preko 350 bolnikov, niso opazili indukcije nastanka človeških protiteles proti mišjemu antigenu (HAMA) zaradi vnosa fragmentov mišjih protiteles, ravno tako pa pri bolnikih, ki so HAMA že razvili, niso opazili porasta HAMA vrednosti.

Pri bolnikih, ki so predhodno že prejeli zdravila, ki vsebujejo glodalska monoklonalna protitelesa, je verjetnost, da bodo razvili HAMA, večja. Pri osebah s HAMA lahko obstaja večja verjetnost za nastanek preobčutljivostnih reakcij in zmanjšano učinkovitost slikanja.

#### Ponovni vnos (readministracija zdravila)

Do sedaj so na razpolago le omejeni podatki o varnosti ponovnega vnosa zdravila. O ponovnem vnosu je mogoče razmisliti le pri bolnikih, katerih preiskava serumskih fragmentov je dala negativen rezultat na človeška protitelesa proti mišjim antigenom (HAMA). Upoštevati je potrebno tudi celokupno dozo sevanja, ki jo pacient prejme v določenem obdobju.

Pred ponovnim vnosom zdravila LeukoScan je potrebno določiti HAMA titre.

#### Paroksizmalna nočna hemoglobinurija

Ni pričakovano, da bi se zdravilo LeukoScan vezalo na levkocite bolnikov s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Uradne študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso bile izvedene, vendar do danes ni bila opisana nobena reakcija medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, vključno z antibiotiki.

### **4.6 Nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Če je potrebno aplicirati radioaktivna zdravila ženski v rodni dobi, je vedno potrebno pridobiti informacijo o nosečnosti. Za vsako žensko z izostalo menstruacijo naj velja, da je noseča, dokler ni dokazano nasprotno. V primeru dvoma je pomembno, da je izpostavitve sevanju le tolikšna, kot je najmanj potrebno za pridobiti željene klinične informacije. Razmisliti je potrebno tudi o alternativnih tehnikah, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja.

#### Nosečnost

Zdravilo LeukoScan je v nosečnosti kontraindicirano.

Vsi postopki, ki vključujejo uporabo radionuklidov in so izvedeni na nosečih ženskah, hkrati pomenijo določeno obsevalno dozo za zarodek. Zdravilo LeukoScan je v nosečnosti kontraindicirano. Vnos 750 MBq zdravila LeukoScan pomeni ocenjeno absorbirano dozo sevanja 4,1 mGy na zarodek ali plod v zgodnjem stadiju razvoja.

## Dojenje

Pred vnosom radioaktivnega zdravila materi, ki doji, je potrebno pretehtati, če je mogoče preiskavo preložiti na čas, ko mati ne bo več dojila, oziroma če je bil z ozirom na njegovo izločanje v mleku izbran najustreznejši radiofarmak. Če je vnos radiofarmaka nujen, je potrebno dojenje prekiniti in mleko zavreči. Običajno doječa mati prejme nasvet, da lahko ponovno prične z dojenjem, ko raven radioaktivnosti v mleku za otroka ne bo presegla obsevalne doze 1 mSv. Zaradi kratke razpolovne dobe  $^{99m}\text{Tc}$ , ki znaša 6 ur, se odmerek, ki je manjši od 1 mSv, v materinem mleku lahko pričakuje 24 ur po vnosu zdravila LeukoScan [ $^{99m}\text{Tc}$ ].

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

### **4.8 Neželeni učinki**

Pri kliničnih študijah so poročali o naslednjih manj pomembnih, samoomejujočih, redkih neželenih dogodkih, za katere so menili, da obstaja vsaj možnost, da so povezani z zdravilom LeukoScan: eozinofilija (3) in izpuščaj po obrazu (1). Nobeden od teh dogodkov ni bil resen in vsi so minili brez posledic.

Postmarketinška izkušnja trenutno zajema preko 70.000 prodanih vial zdravila in 2 poročili o samoomejujoči alergijski reakciji.

1. Statistično značilna zmanjšanja števila belih krvnih celic so bila pri kontroliranih študijah opažena 24 ur po injiciranju zdravila, in sicer od srednje vrednosti  $8,9 \times 10^3/\text{mm}^3$  na  $8,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ , a so ostala znotraj normalnega razpona in so se do naslednjega štetja po 10 dneh povrnila na vrednosti pred injiciranjem zdravila. Nasprotno so pri osebah, ki niso bile okužene, opazili prehodni porast števila belih krvnih celic v času 24 ur po vnosu zdravila LeukoScan. Delež eozinofilcev je od 2,7% pred injiciranjem porasel na 2,9% v 24 urah po injiciranju in na 3,9% v 10 dneh po injiciranju, pri čemer sta bila oba porasta statistično značilna. Raziskovalci so ocenili, da ti porasti niso imeli kliničnih posledic za posameznega bolnika.

Ni znano, če so opažene spremembe v številu belih krvnih celic in eozinofilcev, čeprav klinično nepomembne, posledica prehodnega vpliva na funkcijo belih krvnih celic. Če je temu tako, iz kliničnih laboratorijskih izvidov ni mogoče izpeljati sklepov o osnovnih odgovornih mehanizmih (mehanizmu). Vendar pa *in vitro* funkcijski testi granulocitov po dodatku sulezomaba niso pokazali signifikantne spremembe.

*In vitro* je bila pokazana pozitivna vezava na limfocite v obsegu 2-6%. Učinkovitost vpliva na funkcijo limfocitov ni bila ugotovljena.

2. HAMA:

Pri nobenem od bolnikov, ki je prejel zdravilo LeukoScan, niso opazili indukcije človeških protiteles proti mišjim antigenom (HAMA), ki bi reagirali s fragmentom.

3. Pri vsakem bolniku mora biti izpostavljenost ionizirajočemu sevanju upravičljiva na osnovi možne koristi za bolnika. Aplicirana aktivnost mora biti tolikšna, da je rezultirajoče sevanje z ozirom na potrebo po pridobitvi nameravanega diagnostičnega rezultata kolikor je mogoče nizko. Izpostavitvev ionizirajočemu sevanju je povezana z indukcijo raka in možnostjo za nastanek dednih napak. Zaradi nizkih doz sevanja, ki so jim bolniki izpostavljeni, dosedanja dokazi nakazujejo, da se bodo pri diagnostičnih nuklearnih medicinskih preiskavah neželeni učinki redko pojavljali.

4. Za večino diagnostičnih preiskav, kjer je uporabljen nuklearni medicinski postopek, je oddana doza sevanja (efektivna doza/EDE) manjša od 20 mSv. Višje doze so opravičljive v določenih kliničnih okoliščinah.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Največja količina zdravila LeukoScan [ $^{99m}\text{Tc}$ ], ki je lahko varno aplicirana, ni bila določena. V kliničnih študijah so bile posamezne doze 1,0 mg zdravila LeukoScan, ki je bil radiološko označen z  $900 \pm 200$  MBq  $^{99m}\text{Tc}$ , aplicirane 11 bolnikom z različnimi tipi infekcij in pri teh odmerkih niso opazili neželenih učinkov.

V primeru prevelike doze sevanja, prejete ob vnosu zdravila LeukoScan [ $^{99m}\text{Tc}$ ], kar pa ni verjetno, se absorbirana doza lahko zmanjša s povečanim peroralnim ali intravenskim vnosom tekočin, kar pospeši izločanje radioaktivnega označevalca.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Radiofarmaki za diagnostiko oznaka ATC: VO4D

V koncentracijah in ob aktivnostih, uporabljenih za diagnostične postopke, ni videti, da bi zdravilo LeukoScan izkazovalo kakršnekoli farmakodinamične učinke.

Protitelo (IMMU-MN3) prepozna antigensko strukturo površinskega glikoproteina (NCA-90) granulocitov in tumorskega označevalca, kar cinoembrionskega antigena (CEA).

V odprti, nekontrolirani študiji ene skupine 53 bolnikov z akutnimi ali kroničnimi infekcijami neznanega izvora ali stopnje so znašali preiskovani odmerki zdravila LeukoScan od 0,1 mg do 1,0 mg. Pri odmerkih protiteles v razponu od 0,1 mg do 1,0 mg velikost odmerka ni vplivala na učinkovitost slikanja (občutljivost ali specifičnost).

*In vitro* študije so pokazale, da zdravilo LeukoScan nima učinka na povišanje ali znižanje števila granulocitov, toda zdi se, da se zdravilo LeukoScan raje veže na aktivirane kot na mirujoče granulocite.

Na osnovi dveh kontroliranih kliničnih študij zdravila LeukoScan, s katerima so želeli dokazati varnost in učinkovitost zdravila pri definiranju prisotnosti in lokacije osteomielitisa, skupno na 175 ocenljivih bolnikih, je imelo zdravilo LeukoScan 88,2% občutljivost, 65,6% specifičnost, 76,6% natančnost, pozitivno napovedno vrednost 70,8% in negativno napovedno vrednost 85,5%.

V podskupini bolnikov, pri katerih je bilo zdravilo LeukoScan neposredno primerjano s trenutno razpoložljivim z  $^{111}\text{In}$  označenim (priložnostno z  $^{99m}\text{Tc}$  označenim) avtolognim presejalnim testom z belimi krvnimi celicami, je zdravilo LeukoScan v primerjavi s presejalnim testom z belimi krvnimi celicami pokazalo statistično pomemben porast občutljivosti (87,7% vs 72,6%,  $p = 0,003$ , ob uporabi McNemarovega testa), brez razločnega zmanjšanja specifičnosti v primerjavi s slikanjem z označenimi belimi krvnimi celicami (67,1% vs 69,4%).

Klinični rezultati nakazujejo, da lahko pri različnih vrstah osteomielitisa zdravilo LeukoScan daje različne rezultate. Zdravilo je pri diagnosticiranju osteomielitisa pri bolnikih z diabetičnimi razjedami stopal bolj občutljivo (93,9% vs 80,6%), toda manj specifično (51,6% vs 72,9%) kakor pri bolnikih z drugimi

lokalizacijami osteomielitisa dolgih kosti. Diagostična natančnost pa je pri teh dveh pojavnih oblikah enaka (77,5% vs 75,8%). To razliko je morda mogoče razložiti z anatomske in patofiziološko bolj zapleteno klinično sliko osteomielitisa pri diabetičnem stopalu, kjer je razlikovanje med infekcijo mehkih tkiv in kosti težje kakor pri drugih vrstah osteomielitisa dolgih kosti.

Ovrednotenje potencialnega kliničnega vpliva zdravila LeukoScan je pokazalo, da bi zdravilo LeukoScan lahko spremenilo klinično obravnavo pri 50,2% ali izboljšalo klinični izid pri 43,4% izmed 175 ocenljivih bolnikov s sumom na osteomielitis. Za 49,7% bolnikov so predpostavljali, da bi zdravilo LeukoScan lahko doprineslo klinično korist, ki z drugimi razpoložljivimi diagnostičnimi metodami slikanja ni dosegljiva, z možnostjo, da bi bila diagnoza pri 70,3% bolnikov lahko postavljena zgolj z uporabo zdravila LeukoScan. Te prednosti so bile spremljane tudi z znatnim zmanjšanjem (85,4%) števila bolnikov, ki bi potrebovali druge diagnostične postopke slikanja.

Ker zdravilo LeukoScan navzkrižno reagira s CEA (karcinoembrionski antigen), je potrebno upoštevati, da lahko reagira s tumorji, ki proizvajajo CEA.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične študije so bile izpeljane po intravenskem vnosu zdravila. Ena uro po infuziji so krvne vrednosti znašale 34% izhodiščne vrednosti, štiri ure po infuziji 17% izhodiščne vrednosti in 24 ur po infuziji 7% izhodiščne vrednosti. Razpolovni čas porazdelitve je znašal približno 1,5 ure, pot izločanja je pretežno renalna, 41% radioaktivnega označevalca se izloči z urinom v prvih 24 urah po vnosu.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Tako z označenim kot z neoznačenim zdravilom so bile opravljene samo zelo omejene neklinične študije. Te niso podale pomembnejših izsledkov. Potrebno pa je upoštevati, da te študije niso ovrednotile genotoksičnosti, karcinogenega potenciala ali vpliva na sposobnost razmnoževanja.

# **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

kositrov klorid dihidrat  
koncentrirana očetna kislina (sledovi)  
natrijev kalijev tartar tetrahidrat  
saharoza

natrijev klorid  
klorovodikova kislina (sledovi)  
natrijev acetat trihidrat  
dušik

## 6.2 Inkompatibilnosti

To zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6 ali 12.

## 6.3 Rok uporabnosti:

komplet - 48 mesecev

rekonstituiran in radioaktivno označen material – 4 ure

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Komplet - Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Rekonstituiran in radioaktivno označen material – Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena viala je pripravljena tako, da vsebuje 0,31 mg liofiliziranih LeucoScan fragmentov monoklonalnih protiteles.

Steklena viala (steklo tipa I) je zaprta s sivim z zamaškom iz butilne gume z zeleno zaporko z varnostnim mehanizmom.

Velikost pakiranja: 1 viala v kartonski škatli

## 6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Preden pričnete s postopkom priprave natančno preberite celotno navodilo.

LeucoScan je sterilen, liofiliziran pripravek, ki v posamezni viali vsebuje 0,31 mg sulezomaba in vključuje 0,22 mg kositrovega klorida dihidrata, 3,2 mg kalijevega natrijevega tartrata tetrahidrata, 7,4 mg natrijevega acetata trihidrata, 5,5 mg natrijevega klorida, koncentrirano očetno kislino (v sledovih), klorovodikovo kislino (v sledovih), 37,8 mg saharoze, dušik (vakuum). Sredstvo za prikazovanje, tehneций-99m LeucoScan (tehneций-99m sulezomab), nastane pri rekonstituciji vsebine viala zdravila LeucoScan z 0,5 ml raztopine natrijevega klorida za injiciranje, ki ji sledi dodatek 1100 MBq natrijevega pertehnetata [<sup>99m</sup>Tc] v 1 ml raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Tako pripravljena raztopina ima pH 4,5 – 5,5 in je namenjena samo za intravensko uporabo.

Radiofarmake je potrebno pripraviti na način, ki bo zadoščal tako zaščiti pred sevanjem kakor tudi farmacevtskim zahtevam po kakovosti. Uporabljati je potrebno ustrezne aseptične previdnostne ukrepe, ki so v skladu z zahtevami dobre proizvodne prakse (GMP) za zdravila.

Pri ravnanju z rekonstituiranimi radiofarmaki je potrebno uporabljati vodotesne rokavice, ustrezno zaščito pred radioaktivnostjo in aseptično tehniko. Po rekonstituciji morata biti vsa neporabljena količina radiofarmaka in viala tretirana kot radioaktivni odpadke in morata biti odstranjena v skladu z lokalnimi predpisi.

Vsa neporabljena količina zdravila ali odpadni material morata biti odstranjena v skladu z lokalnimi predpisi.

### Način priprave

1. Vzemite  $900 \pm 200$  MBq sveže izpranega  $^{99m}\text{Tc}$  eluata natrijevega pertehnetata iz kateregakoli komercialno dostopnega vira, ki je bil izpran v zadnjih 24 urah. Dodajte toliko 0,9% raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da bo končni volumen eluata znašal 1,0 ml.
2. Očistite gumijasti zamašek vsake vialo z blazinico, namočeno v alkohol. Za rekonstituiranje liofiliziranega praška s sterilno odstranljivo brizgo dodajte 0,5 ml 0,9% raztopine natrijevega klorida za injiciranje v 3ml vialo zdravila LeukoScan, nameščeno v zaščitnem vsebniku.
3. 30 sekund nežno vrtite in stresajte vialo, da se bo vsebina raztopila. Označevanje z radioaktivnim označevalcem mora biti opravljeno takoj po rekonstituciji.
4. Dodajte pripravljeni eluat v vialo, nameščeno v zaščitnem vsebniku, stresajte in pustite, da reakcija označevanja teče 10 minut. Celokupni volumen v viali znaša 1,5 ml.
5. Na osnovi merjenja aktivnosti v kalibratorju aktivnosti odvezmite zadostno količino pripravka za zagotovitev željene aktivnosti (750-1100 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ , glejte Odmerjanje in način uporabe). Zdravilo LeukoScan [ $^{99m}\text{Tc}$ ] se lahko uporabi po desetih minutah in mora biti uporabljeno v štirih urah po pripravi. Zdravilo LeukoScan [ $^{99m}\text{Tc}$ ] se po pripravi lahko shranjuje pri sobni temperaturi. Po pripravi ne shranjujte v hladilniku.
6. Pred uporabo je potrebno preveriti, če raztopina ne vsebuje vidnih delcev ali razbarvanja in izvesti kontrolo kakovosti (glejte poglavje 12). Če je prisotno kakoli od naštetega, je potrebno zdravilo zavreči.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/97/032/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 14. februar 1997

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 20.05.2007

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Datum odobritve zadnje spremembe ali prenosa: DD/MM/LLLL

## **11. DOZIMETRIJA**

Za to zdravilo tipični učinkoviti ekvivalent doze, ki izhaja iz aplicirane aktivnosti 750 MBq, za 70 kg težko osebo znaša 7,7 mSv.

Tehnecij [ $^{99m}\text{Tc}$ ] z emisijo gama žarčenja z energijo 140 KeV in razpolovnim časom, ki znaša 6 ur, razpada na tehneций [ $^{99}\text{Tc}$ ], ki je kvazi stabilen.

Ocenjene absorbirane doze sevanja za povprečnega odraslega bolnika (70 kg) po intravenskem vnosu zdravila LeukoScan, označenega s 750 MBq tehneций-99m so navedene v tabeli 1. Te doze so ocenjene na osnovi predpostavke, da se mehur prazni vsaki dve uri. Vrednosti so bile izračunane v skladu z MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry).

Tabela 1

| Povzetek doze, ki jo prejmejo normalni organi pri povprečnem odraslem bolniku (70 kg) po intravenskem vnosu zdravila LeukoScan, označenega s 750 MBq tehneций-99m [ocenjena doza sevanja pridobljena na osnovi 13 oseb in 13 vnosov]<br>LeukoScan [ $^{99m}\text{Tc}$ ] |                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| organ                                                                                                                                                                                                                                                                   | povprečna doza $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ |
| ledvice                                                                                                                                                                                                                                                                 | 44.9                                     |
| stena sečnega mehurja                                                                                                                                                                                                                                                   | 21.5                                     |
| vranica                                                                                                                                                                                                                                                                 | 15.7                                     |
| stena srca                                                                                                                                                                                                                                                              | 11.8                                     |
| pljuča                                                                                                                                                                                                                                                                  | 10.0                                     |
| jetra                                                                                                                                                                                                                                                                   | 9.0                                      |
| površine kosti                                                                                                                                                                                                                                                          | 8.0                                      |
| adrenalne žleze                                                                                                                                                                                                                                                         | 7.2                                      |
| rdeči kostni mozeg                                                                                                                                                                                                                                                      | 7.1                                      |
| trebušna slinavka                                                                                                                                                                                                                                                       | 6.8                                      |
| ščitnica                                                                                                                                                                                                                                                                | 6.7                                      |
| stena žolčnega mehurja                                                                                                                                                                                                                                                  | 6.2                                      |
| maternica                                                                                                                                                                                                                                                               | 5.9                                      |
| jajčniki                                                                                                                                                                                                                                                                | 4.9                                      |
| tanko črevo                                                                                                                                                                                                                                                             | 4.8                                      |
| želodec                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4.8                                      |
| stena zgornjega dela debelega črevesa                                                                                                                                                                                                                                   | 4.7                                      |
| stena spodnjega dela debelega črevesa                                                                                                                                                                                                                                   | 4.7                                      |
| prželjc                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4.5                                      |
| celo telo                                                                                                                                                                                                                                                               | 4.2                                      |
| mišice                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3.5                                      |
| moda (testisi)                                                                                                                                                                                                                                                          | 3.0                                      |
| prsi                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2.8                                      |
| možgani                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.4                                      |
| koža                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2.1                                      |
| ekvivalent efektivne doze                                                                                                                                                                                                                                               | 10.3                                     |
| efektivna doza                                                                                                                                                                                                                                                          | 8.0                                      |
| * Ekvivalent efektivne doze in efektivna doza sta izražena v enotah $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ .                                                                                                                                                                         |                                          |

## 12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

### Kontrola kakovosti

LeukoScan rekonstituiramo z 0,5 ml izotonične raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Po rekonstituciji dodamo 1 ml raztopine natrijevega pertehnetata [ $^{99m}\text{Tc}$ ].

Priporočeni odmerek za odrasle je 0,25 mg Fab' fragmenta, označenega z  $900 \pm 200$  MBq tehnecevega  $^{99m}\text{Tc}$  pertehnetata (približno 1,2 ml).

Po radioaktivni označitvi protitelesa in spiranju 10  $\mu\text{l}$  vzorca z 1,5 ml 0,9% raztopine natrijevega klorida za injiciranje takoj določite radiokemijsko čistoto s tenkoplastno kromatografijo hitre izvedbe (ITLC – Instant Thin Layer Chromatography) na s silikagelom impregniranih ploščicah iz steklenih višen, 1 x 9 cm, topilo je aceton. Ko fronta topila doseže 1 cm do zgornjega roba ploščice, ploščico vzemite iz komore, prerežite na pol in vsako od polovic namestite v stekleno cevko. Opravite meritev vsake cevke v gama scintilacijskem števcu, doznem kalibratorju ali radiokromatogramskem analizatorju. Izračunajte odstotek prostega tehneceja kot sledi:

$$\% \text{ prostega tehneceja} = \frac{\text{aktivnost v zgornji polovici ploščice} \times 100}{\text{skupna aktivnost}}$$

Radioaktivno označen pripravek ne sme vsebovati več kot 10% prostega tehneceja.

Vsa neporabljena količina zdravila ali odpadni material morata biti odstranjena v skladu z lokalnimi predpisi.

## **DODATEK II**

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- C. POSEBNE ZAHTEVE, KI JIH MORA IZPOLNITI IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IMETNIK (IMETNIKI) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke zdravilne učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

**B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE; PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **DRUGI POGOJI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**C. POSEBNE ZAHTEVE, KI JIH MORA IZPOLNITI IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Navedba smiselno ni potrebna.

**DODATEK II**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

#### **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**(ŠKATLA)**

**1. IME ZDRAVILA**

LeukoScan 0,31 prašek za raztopino za injiciranje  
sulezomabu

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

1 viala vsebuje 0,31 mg sulezomaba

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsaka viala vsebuje kositrov klorid, natrijev klorid, natrijev kalijev tartarat, natrijev acetat, saharozo, dušik.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za injiciranje  
0,31 mg sulezomabu

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za intravensko uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjajte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Samo za diagnostične namene.

Po mešanju s tehnejem mora biti končni produkt odstranjen kakor radioaktivni odpadki v skladu z lokalnimi predpisi.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Po uporabi je potrebno vsebnik zavreči kot radioaktivni odpadek.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/97/032/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijski #: #

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH  
(VIALA)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

LeukoScan 0,31 mg prašek za raztopino za injiciranje  
0,31 mg liofiliziranega sulezomaba, kositrov klorid in stabilizatorji  
Za intravensko uporabo.

**2. NAČIN UPORABE**

Za intravensko uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija:

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

Vsebuje 0,31 mg liofiliziranega sulezomaba, kositrov klorid in stabilizatorje.

**6. DRUGI PODATKI**

Rehidrirajte s sterilno, apirogeno raztopino natrijevega pertehnetata [ $^{99m}\text{Tc}$ ].

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

**NAVODILO ZA UPORABO INFORMACIJA ZA UPORABNIKA**  
**LeukoScan (0,31 prašek za raztopino za injiciranje)**  
**sulezomaba**

**Pred uporabo natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Navodilo ne vsebuje vseh informacij o zdravilu, ki jih boste morda potrebovali, zato pogledajte Povzetek glavnih značilnosti zdravila ali se posvetujte z zdravnikom ali sestro, če imate vprašanja. To navodilo se nanaša samo na zdravilo LeukoScan.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

**Navodilo vsebuje:**

- 1. Kaj je zdravilo LeukoScan in za kaj ga uporabljamo**
- 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo LeukoScan**
- 3. Kako uporabljati zdravilo LeukoScan**
- 4. Možni neželeni učinki**
- 5. Kako shranjevati zdravilo LeukoScan**
- 6. Dodatne informacije**

**1. KAJ JE ZDRAVILO LEUKOSCAN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Protitelo je naravna, v telesu proizvedena snov, ki se veže na tuje snovi z namenom, da bi jih pomagala odstraniti iz vašega telesa. Telo tvori veliko različnih vrst protiteles.

LeukoScan (sulezomab) je posebne vrste protitelo, ki se veže na površino določene vrste krvnih celic, imenovanih levkociti. Nastaja v telesu miši in je prečiščeno, tako, da se lahko uporablja pri ljudeh. Ko je kombinirano z radioaktivnim tehneцийevim izotopom in injicirano v vašo veno, najde nenormalno nakopičenje belih krvnih celic in se veže nanje. Eno do osem ur po injekciji vas bodo položili na posebno mizo in naredili posnetke s standardnimi nuklearnimi kamerami. To bo vašemu zdravniku pomagalo postaviti diagnozo in oceniti stopnjo vaše bolezni. Zdravniku pri tem pomaga uporaba posebne kamere, ki zaznava področja radioaktivnosti, s čimer lahko vidi, na katerem mestu v telesu poteka vnetje. Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Zdravilo LeukoScan se uporablja za določanje prisotnosti vnetij v dolгих kosteh. Kmalu po mešanju zdravila LeukoScan z radioaktivnim tehneцийevim izotopom bo zdravnik zdravilo vbrizgal v vašo veno. Eno do osem ur pozneje vas bodo položili na posebno mizo in naredili posnetke s standardnimi nuklearnimi kamerami, da bodo videli, na katerem mestu potekajo vnetja.

Zdravilo LeukoScan je fragment (delček) protitelesa, vezan na radioaktivno snov, ki se imenuje tehneций. Zdravilo LeukoScan se uporablja pri bolnikih s sumom na vnetje kosti, imenovano osteomielitis. Protitelo se je sposobno vezati na površino belih krvnih celic, ki se nabirajo na področju vnetja. Ko se radioaktivno protitelo veže na bele krvne celice, lahko vaš zdravnik z uporabo posebne kamere, ki zaznava področja radioaktivnosti, določi, na katerem mestu v telesu poteka vnetje. Zdravnik lahko določi tudi, kako razširjena je bolezen. Postopek bo zdravniku pomagal ugotoviti, če je vnetje kosti prisotno, in se odločiti za način zdravljenja.

## **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO LEUKOSCAN**

### **Zdravila LeukoScan 0,31 mg, prašek za raztopino za injiciranje ne smete uporabiti**

- Če veste, da ste alergični (preobčutljivi) na sulezomab ali katerokoli beljakovino, ki izhaja iz miši, o tem povejte svojemu zdravniku. V tem primeru zdravila LeukoScan ne smete prejeti.

### **Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila LeukoScan**

- Možno je, da na zdravilo LeukoScan odreagirate z resno alergijsko reakcijo. Zaradi tega vas mora vaš zdravnik nekaj časa po injiciranju tega zdravila skrbno opazovati.
- Če ste kadarkoli že prejeli zdravilo LeukoScan ali drugo zdravilo, pripravljeno iz mišjih protiteles, mora zdravnik vzeti vzorec vaše krvi, da se prepriča, da niste razvili alergije na zdravilo.
- Če je pripravljena raztopina zdravila LeukoScan videti razbarvana ali vsebuje delce, ne sme biti uporabljena.

### **Uporaba drugih zdravil**

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili do sedaj ni bilo opisano.

Prosimo, da obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

### **Uporaba zdravila LeukoScan s hrano in pijačo**

Raziskave vpliva hrane/pijače niso bile izvedene.

### **Nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

- Če ste noseči, ne smete prejeti zdravila LeukoScan.

#### Dojenje

- Če dojite, morate po prejetju zdravila LeukoScan prenehati dojit svojega otroka za najmanj 24 ur.

### **Uporaba radiofarmakov**

- Radiofarmake sme uporabljati samo strokovno usposobljeno osebje z ustreznim uradnim pooblastilom za uporabo in ravnanje z radionuklidi.
- Ta radiofarmak sme biti prevzet, uporabljen in apliciran samo s strani pooblaščenih oseb v določenih kliničnih ustanovah. Njegov prevzem, shranjevanje, uporaba, premeščanje in uničenje so predmet posebnih predpisov in/ali ustreznih pooblastil pristojnih lokalnih uradnih organov.
- Radiofarmake je potrebno pripraviti na način, ki bo zadoščal tako zaščiti pred sevanjem kakor tudi farmacevtskim zahtevam po kakovosti. Uporabljati je potrebno ustrezne aseptične previdnostne ukrepe, ki so v skladu z zahtevami dobre proizvodne prakse (GMP) za zdravila.

- Po uporabi je potrebno vsebnik zavreči kot radioaktivni odpadke.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila LeukoScan**

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

## **3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO LEUKOSCAN**

### Odmerjanje

Dobili boste en odmerek 0,25 mg zdravila LeukoScan. Vseboval bo radioaktivni tehnečijev izotop v količini, ki se imenuje 740 – 1110 MBq.

### Postopek in/ali pot(i) uporabe zdravila

Vaš zdravnik bo pripravil zdravilo LeukoScan in radioaktivni izotop tehnečija, pripravljeni volumen bo znašal 1,5 ml. 0,25 mg zdravila LeukoScan bo označenega s 740 – 1110 MBq tehnečija. Ta pripravek bo potem injiciran v vašo veno. Doza radioaktivnosti je varna in se bo izločila iz telesa v 24 urah.

### Pogostnost vnosa zdravila

Zdravilo LeukoScan je pripravljeno za enkratno injiciranje. Če se bo vaš zdravnik po nekaj tednih ali nekaj mesecih odločil, da vam ga bo dal še enkrat, je potrebno najprej pregledati vašo kri in pogledati, če ste razvili alergijo na zdravilo LeukoScan.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila LeukoScan, kot bi smeli**

Največja količina zdravila LeukoScan, ki je lahko dana bolniku, ni bila določena. Bolniki so prejeli štirikrat večjo količino zdravila, kot ga boste prejeli vi, in niso imeli neželenih učinkov.

V primeru prevelike doze sevanja, prejete ob vnosu zdravila LeukoScan, kar pa ni verjetno, se absorbirana doza lahko zmanjša s povečanim peroralnim ali intravenskim vnosom tekočin, kar pospeši izločanje radioaktivnega označevalca.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo LeukoScan**

Zdravilo LeukoScan je pripravljeno za enkratno injiciranje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

## **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo LeukoScan neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Poročali so o nekaterih neželenih učinkih, ki pa niso bili pogosti. Poročila so vključevala majhen porast v številu določenih belih krvnih celic, imenovanih eozinofili, (vendar brez vidnih simptomov) in izpuščaj.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

## 5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA LEUKOSCAN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### Rok uporabnosti in pogoji shranjevanja

komplet - 48 mesecev Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Rekonstituiran in radioaktivno označen material – 4 ure. Shranjujte pri temperaturi do 23 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Po uporabi je potrebno vsebnik zavreči kot radioaktivni odpadke.

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Kaj vsebuje zdravilo LeukoScan

Komplet za pripravo <sup>99m</sup>Tc označenega zdravila LeukoScan

Komplet ne vsebuje radioizotopa.

Zdravilna učinkovina je: sulezomaba.

Vsaka 3 ml viala vsebuje 0,31 mg sulezomaba (IMMU-MN3 fragmenti Fab'-SH antigranulocitnih monoklonalnih protiteles glodalcev).

### Pomožne snovi so:

kositrov klorid dihidrat

koncentrirana očetna kislina (sledovi)

natrijev kalijev tartrat tetrahidrat

saharoza

natrijev klorid

klorovodikova kislina (sledovi)

natrijev acetat trihidrat

dušik

## IZGLED ZDRAVILA LEUKOSCAN IN VSEBINA PAKIRANJA

Prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala je pripravljena tako, da vsebuje 0,31 mg liofiliziranih LeucoScan fragmentov monoklonalnih protiteles.

Steklena viala (steklo tipa I) je zaprta s sivim z zamaškom iz butilne gume z zeleno zaporko z varnostnim mehanizmom.

Velikost pakiranja: 1 viala v kartonski škatli

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet