

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zevalin, 1,6 mg/ml radiofarmatseutiline komplekt infusiooniks

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Zevalin'i turustatakse komplektidena ütrium-90-ga radiomärgistatud ibritumomabtiuksetaani preparaadi valmistamiseks.

Komplekti kuuluvad üks ibritumomabtiuksetaani viaal, üks naatriumatsetaadi viaal, üks puhverlahuse viaal ja üks tühi reaktsiooniviaal. Radionukliid komplekti ei kuulu.

Üks ibritumomabtiuksetaani viaal sisaldab 3,2 mg ibritumomabtiuksetaani* 2 ml lahuses (1,6 mg/ml).

*Rekombinant-DNA tehnoloogial hiina hamstri munasarja (CHO) rakuliinil valmistatud muriini IgG₁ monoklonaalne antikeha, mis on konjugeeritud kelaativa ainega MX-DTPA

Valmiskujul sisaldab preparaat pärast radiomärgistamist 2,08 mg ibritumomabtiuksetaani [⁹⁰Y] kogumahus 10 ml.

Abiained

Ravimi üks annus sisaldab kuni 28 mg naatriumi, mis sõltub radioaktiivsuse kontsentratsioonist. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Komplekt radiofarmatseutilise infusioonipreparaadi valmistamiseks.

Ibritumomabtiuksetaani viaal: selge, värvitu lahus.

Naatriumatsetaadi viaal: selge, värvitu lahus.

Puhverlahuse viaal: selge kollane kuni merevaikkollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zevalin on näidustatud täiskasvanutel.

Isotoobiga [⁹⁰Y] radiomärgistatud Zevalin on näidustatud konsolideerivaks raviks follikulaarse lümfoomiga varem ravimata patsientidel pärast remissiooni esilekutsunud ravi. Zevalin'i kasulikkust pärast rituksimabi kasutamist kombinatsioonis keemiaraviga ei ole kindlaks määratud.

Isotoobiga [⁹⁰Y]-radiomärgistatud Zevalin on näidustatud täiskasvanud, rituksimabi suhtes retsidiivsete või resistentsete CD20+ follikulaarse B-rakulise mitte-Hodgkin'i lümfoomiga (NHL) patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

[⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'i on lubatud tarnida, käsitseda ja manustada ainult kvalifikatsiooniga personalil ning preparaat tuleb ette valmistada nii kiirgusohutuse kui ka ravimikvaliteedi nõudeid järgides (vt täpsemalt lõigud 4.4, 6.6 ja 12).

Annustamine

Zevalin'i tuleks kasutada pärast eelravi rituksimabiga. Täpsemaid juhtnööre rituksimabi kasutamiseks leiate selle ravimi omaduste kokkuvõttest.

Ravi koosneb kahest rituksimabi intravenoossest annusest ning neile järgnevast ühest [⁹⁰Y]-ga märgistatud Zevalin'i annusest järgnevalt:

1. päev: 250 mg/m² rituksimabi intravenoosne infusioon.

7., 8. või 9. päev:

- 250 mg/m² rituksimabi intravenoosne infusioon natuke aega (4 tundi) enne [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'i manustamist.
- [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'i 10-minutiline intravenoosne infusioon.

Korduv kasutamine: andmed Zevalin'i kordusravi kohta puuduvad.

[⁹⁰Y]-märgistatud Zevalin'i lahuse soovitatav radioaktiivsus:

Ritüksimabril tekkinud retsidiivi või ravile allumatu CD20+ follikulaarse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomi (NHL) ravi:

- patsiendid trombotsüütide arvuga $\geq 150\,000/\text{mm}^3$: 15 MBq kehakaalu kilogrammi kohta.
- patsientidele trombotsüütide arvuga vahemikus 100 000...150 000/mm³: 11 MBq/kg.

Suurim lubatud annus on 1200 MBq.

Korduv kasutamine: andmed patsientide kordusravi kohta [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'iga puuduvad.

Follikulaarse lümfoomiga ning varem ravi mittesaanud patsientidel konsolidatsioonravi pärast remissiooni induktsiooni

- patsiendid trombotsüütide arvuga $\geq 150\,000/\text{mm}^3$: 15 MBq/kg kuni maksimumini 1200 MBq.
- kui patsiendi trombotsüütide arv on alla 150 000/mm³, vt lõik '4.4'

Korduv kasutamine: andmed patsientide kordusravi kohta [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'iga puuduvad.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Zevalin'i ei soovitata kasutada lastel ja alla 18 aastastel noorukitel ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu.

Eakad

Eakate (vanuses ≥ 65 eluaasta) kohta on saadaval piiratud andmed. Selle vanuserühma ja nooremate patsientide vahel ei ole ohutuse ja efektiivsuse osas üldisi erinevusi täheldatud.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole ohutust ja efektiivsust uuritud.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole ohutust ja efektiivsust uuritud.

Manustamisviis

[⁹⁰Y]-ga-radiomärgistatud Zevalin'i lahus tuleb valmistada vastavalt lõigule 12. Enne patsiendile manustamist tuleb lõigus 12 kirjeldatud viisil kontrollida valmistatud [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'i radioinkorporatsiooni (*radioincorporation*) protsenti. Kui keskmine radiokeemiline puhtus on väiksem kui 95%, ei tohi preparaati manustada.

Valmistatud lahus tuleb manustada 10 minuti jooksul aeglase intravenoosse infusioonina. Infusiooni ei tohi manustada intravenoosse boolusena.

Zevalin'i infusiooni võib teostada otseselt, peatades voolu infusioonikotist ning manustades seda otse voolikusse. Patsiendi ja infusioonipordi vahel peab liinil paiknema 0,2 või 0,22 mikroniline madala molekulkaaluga valke siduv filter. Pärast infusiooni Zevalin'iga loputage liini vähemalt 10 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstahusega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus ibritumomabtiuksetaani, ütriumkloriidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aabiaine suhtes.
- Ülitundlikkus rituksimabi või teiste hiire-päritolu valkude suhtes.
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna Zevalin-raviskeemi kuulub rituksimab, vaadake ka rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

[⁹⁰Y]-radiomärgistatud Zevalin'i lahust on lubatud vastu võtta, kasutada ja manustada ainult kvalifitseeritud töötajatel, kellel on pädev ametlik luba radionukliidide kasutamiseks ja käsitlemiseks vastavas kliinilises keskkonnas. Zevalin'i vastuvõtmine, ettevalmistamine, kasutamine, ümberpaigutamine, säilitamine ja hävitamine peab toimuma kooskõlas kohalike pädevate asutuste eeskirjade ja/või asjakohaste lubade/litsentsidega.

Radioaktiivsete ravimpreparaatide valmistamine kasutaja poolt peab toimuma viisil, mis rahuldab nii kiirgusohutuse kui farmatseutilise kvaliteedi nõudeid. Tuleb rakendada asjakohaseid aseptilisi ettevaatusabinõusid kooskõlas ravimite Heade Tootmistavade nõuetega. Infusioon tuleb manustada kogemustega arsti otsese järelevalve all ning käepärast peavad olema elustamisvahendite täiskomplekt (radiofarmatseutikumide ettevaatusabinõusid vt ka lõikudest 4.2 ja 12).

[⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'i ei tohi manustada eluohtliku hematoloogilise toksilisuse tekkeriskiga patsientidele.

Kuna puuduvad vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta, tuleb hoiduda Zevalin'i manustamisest patsientidele:

- kellel on üle 25% luuüdist infiltreeritud lümfoomirakkude poolt;
- kes on eelnevalt saanud välist kiiritusravi rohkem kui 25% aktiivse luuüdi ulatuses;
- trombotsüütide arvuga < 100 000/mm³ (monoteraapia) ja < 150 000/mm³ (konsolideeriv ravi);
- neutrofiilide arvuga < 1500/mm³;
- kellele on eelnevalt tehtud luuüdi siirdamist või tüvirakkude ülekannet.

- *Hematoloogiline toksilisus*

Luuüdi hüpoplaasia osas on vajalik eriline ettevaatus. Enamusel patsientidest tekib Zevalin'i manustamisel (pärast eelravi rituksimabiga) raske ja pikaajaline tsütopeenia, mis üldjuhul on pöörduv

(vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb Zevalin-ravi ajal üks kord nädalas teha täisvere analüüs ning jälgida trombotsüütide arvu kuni näitajad on normaliseerunud või vastavalt kliinilisele vajadusele. Hematoloogilise toksilisuse oht võib suurened, kui eelravis kasutatakse fludarabiini sisaldavat ravi (täpsemalt vt lõik 4.5).

- *Ravi kasvufaktoritega*

Patsiendid ei tohi saada ravi kasvufaktoritega (nagu G-CSF) 3 nädala jooksul enne Zevalin'i manustamist ega 2 nädala jooksul pärast ravi, et luuüdi reservi õigesti hinnata ning kuna kiiresti jagunevad müeloidrakud võivad olla kiiritusele tundlikud (vt ka lõik 4.5).

- *Inimese hiirevastased antikehad*

Enne Zevalin'i ravi närilistelt pärinevaid proteiine saanud patsiente tuleb testida hiirevastaste antikehade (HAMA) suhtes. HAMA antikehadega patsientidel võib ravil Zevalin'i või teiste närilistelt pärinevate proteiinidega tekkida allergiline või ülitundlikkusreaktsioon.

Pärast Zevalin'i kasutamist tuleb patsiente üldjuhul uurida HAMA suhtes enne kui teostatakse edasist ravi hiire päritolu valkudega.

- *Infusioonireaktsioonid*

Pärast eelravi rituksimabiga võivad Zevalin'i manustamisel või selle järgselt tekkida infusioonireaktsioonid. Selle nähtudena võivad tekkida peeringlus, kõha, iiveldus, oksendamine, nahalööve, pruuritus, tahhükardia, asteenia, pürektsia ja riigor (vt lõik 4.8). Võimaliku raske infusioonireaktsiooni puhul tuleb ravi kohe peatada.

- *Ülitundlikkus*

Ülitundlikkusreaktsioone on Zevalin'i manustamise järel täheldatud sageli. Raskeid ülitundlikkusreaktsioone sh anafülaksia tekib < 1% patsientidest (vt ka lõik 4.8). Ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb Zevalin'i infusioon kohe peatada. Rituksimabi ja Zevalin'i manustamisel peavad allergilise reaktsiooni tekkimise juhuks olema ülitundlikkusreaktsiooni raviks pidevalt kasutusvalmis ravimpreparaadid nagu adrenaliin, antihistamiinid ja kortikosteroidid.

- *Raske naha-limaskesta reaktsioonid*

Radiomärgistatud Zevalin'i ja eelravis kasutatud rituksimabiga seoses on teatatud tõsistest naha-limaskesta reaktsioonidest (sh Stevens-Johnsoni sündroomist), mis on mõnikord lõppenud surmaga. Reaktsioonid ilmnesid ajaliselt erinevalt - mõne päeva kuni mitme kuu pärast. Kui patsiendil tekib raske naha-limaskesta reaktsioon, tuleb ravi katkestada.

- *Kontratseptsioon*

Pikaajalisi loomkatseid preparaadi mõju kohta viljakusele ja paljunemisvõimele ei ole läbi viidud. [⁹⁰Y]-radiomärgistatud Zevalin'i ioniseeriv kiirgus võib meeste ja naiste suguorganitele olla toksilise toimega. Seoses preparaadi iseloomuga peavad fertiilses eas naised ja mehed Zevalin'i ravi ajal ja järgneva 12 kuu jooksul kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt ka lõigud 4.6 ja 5.2).

- *Immuniseerimine*

Zevalin'i ravile järgnevat immuniseerimise ohutust ja efektiivsust erinevate vaktsiinidega, sh viiruslike elusvaktsiinidega, ei ole uuritud. Viirusinfektsioonide võimaliku tekkimise tõttu ei soovitata viiruslike eluvaktsiine hiljuti Zevalin'i saanud patsientidele manustada (vt lõik 4.5). Zevalin'i manustamise järel tuleb arvestada organismi piiratud võimega tekitada primaarset või anamnestic humoraalset vastusreaktsiooni ükskõik millisele vaktsiinile.

- *KNS haaratusega NHL*

Kesknärvisüsteemi lümfoomiga patsientide kohta andmed puuduvad, sest selle haigusega patsiente kliinilistes uuringutes ei osalenud. Seetõttu ei soovitata KNS haaratusega NHL haigetel Zevalin'i kasutada.

- *Ekstrasvasatsioon*

Zevalin'i süstimise ajal tuleb tähelepanelikult jälgida ravimi veenist väljaibumise märke, et vältida kiirgusega seotud koekahjustust. Kui tekib ükskõik milline ekstrasvasiooni märk või sümptom, tuleb infusiooni manustamine viivitamatult lõpetada ja alustada manustamist teise veeni.

- *Teisesed pahaloomulised kasvajakad*

Zevalin'i kasutamist on seostatud teiste pahaloomuliste kasvajakate, sealhulgas ägeda müeloidse leukeemia (AML) ja müelodüsplastilise sündroomi (MDS) tekkeriski suurenemisega (vt ka lõik 4.8).

- *Abiained*

Lõplik [⁹⁰Y]-radiomärgistatud Zevalin'i lahus sisaldab annuse kohta kuni 28 mg naatriumi, mis sõltub radioaktiivsuse kontsentratsioonist. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid teiste ravimpreparaatidega ei ole teada. Koostoimeid ei ole uuritud.

Kasvufaktoreid (nagu G-CSF) ei tohi patsientidele manustada 3 nädalat enne Zevalin'i manustamist ning samuti 2 nädalat pärast ravi lõppu (vt ka lõik 4.4).

Kliinilises uuringus, kus Zevalin'i manustati konsolideeriva ravina pärast esmast keemiaravi, täheldati sagedamini rasket ja pikaajalist neutropeeniat ning trombotsütopeeniat patsientidel, kes said Zevalin'i 4 kuu jooksul pärast kombineeritud keemiaravi fludarabiini ja mitoksantrooniga ja/või tsüklofosfamiidiga võrrelduna patsientidega, kes said mõnda muud keemiaravi. Seetõttu võib hematoloogilise toksilisuse oht olla suurem, kui Zevalin'i manustatakse vahetult (< 4 kuu) pärast fludarabiini sisaldavat raviskeemi (vt ka lõik 4.4).

Immuniseerimise ohutust ja tõhusust pärast Zevalin'i ravi ei ole uuritud ühegi vaktsiiniga, sh eelkõige viiruslike elusvaktsiinidega (vt ka "Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel").

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ibritumomabtiuksetaani suhtes ei ole reproduktiivsuse loomuringuid läbi viidud. Kuna IgG läbib teadaolevalt platsentat ning kiiritusega kaasneb suur risk, on Zevalin raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Naistel tuleb enne ravi alustamist välistada rasedus.

Kõik vahelejäädud menstruatsiooniga naised tuleb lugeda rasedaks, kuni pole tõestatud vastupidist ning neil tuleb kaaluda ioniseeriva kiirgusega mitteseotud alternatiivseid ravivõimalusi.

Fertiilses eas naistel ja meestel tuleb Zevalin'i ravi ajal ja järgneva 12 kuu jooksul kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Kuigi ei ole teada, kas ibritumomabtiuksetaan eritub rinnapiima, on teada, et ema IgG-d erituvad rinnapiima. Seetõttu peavad naised rinnaga toitmise katkestama, kuna võimalik absorptsioon ja immunosupressioon imikul ei ole teada. Zevalin'i tuleb kasutada pärast eelravi rituksimabiga, mille korral imetamine ei ole soovitatav ravi ajal ja kuni 12 kuud peale ravi lõppu (rituksimabi kasutamise kohta vt ka rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõtet).

Fertiilsus

Zevalin'i mõju meeste ja naiste fertiilsusele ei ole loomkatsetes uuritud. [⁹⁰Y]-radiomärgistatud Zevalin'iga seotud ioniseeriva kiirgusega kaasneb võimalik toksiline mõju meeste ja naiste

suguorganitele (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsiente tuleb teavitada, et ravi võib mõjutada nende viljakust ning meespatsiendid võivad soovi korral kaaluda sperma krüopreservatsiooni.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zevalin'il võib olla toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele, kuna on teatatud peeringlusest kui sageli esinevast kõrvaltoimest.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkupuude ioniseeriva kiirgusega on seotud vähi tekkega ja võimalike pärilike defektide arenemisega. Tuleb igal juhul tagada, et kiiritusest lähtuv risk oleks väiksem kui haigusest endast tingitud.

Kuna Zevalin'i raviskeemi kuulub rituksimabi kasutamine eelravimina (täpsemalt vt lõik 4.2), vaadake ka rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Zevalini üldise ohutusprofiili andmed pärast eelravi rituksimabiga on kogutud 349 patsiendil tehtud viiest kliinilisest uuringust, kus uuriti vähediferentseerunud, follikulaarse või transformeerunud B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomi retsidiivi või refraktoorseid juhte. Samuti on saadud andmeid uuringust 204 patsiendiga, kes said Zevalin'i konsolideeriva ravina pärast esmast remissiooni induktsiooni ning samuti turustamise järgest kogemusest.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid rituksimabi eelravi järel Zevalin'i saanutel trombotsütopeenia, leukotsütopeenia, neutropeenia, aneemia, infektsioonid, pürektsia, iiveldus, asteenia, riigor, petehhiad ja väsimus.

Kõige raskemad kõrvaltoimed rituksimabi järel Zevalin'i saanud patsientidel olid:

- tõsine ja pikaajaline tsütopeenia (vt ka 'Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel');
- infektsioonid;
- trombotsütopeenia korral hemorraagiad;
- rasked naha-limaskesta reaktsioonid (vt ka 'Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel');
- müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia.

Kõikide järgmiste tõsiste kõrvaltoimetega seoses on teatatud surmajuhtudest. Need teated on pärit kliinilistest uuringutest ja turustamisejärgest kogemusest:

- infektsioon;
- sepsis;
- pneumoonia;
- müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia;
- aneemia;
- pantsütopeenia;
- trombotsütopeenia korral hemorraagiad;
- trombotsütopeenia korral intrakraniaalne verejooks;
- naha-limaskesta reaktsioonid sh Stevens-Johnsoni sündroom.

Allolevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mis on vähemalt arvatavalt seotud Zevalin'i kasutamisega pärast eelravi rituksimabiga. Need kõrvaltoimed on kogutud 349 patsiendil tehtud viiest kliinilisest uuringust, kus uuriti vähediferentseerunud, follikulaarse või transformeerunud B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomi retsidiivi või refraktoorseid juhte. Peale selle on ** tähistatud kõrvaltoimed, mida täheldati 204 patsiendil, kes said Zevalin'i konsolideeriva ravina pärast esmast remissiooni induktsiooni. „Teadmata” all on kogutud kõrvaltoimed, mida on täheldatud ainult turustamisejärgselt ning mille puhul sagedus ei olnud hinnatav.

Allpool loetletud kõrvaltoimete jaotusel on kasutatud MedDRA organsüsteemi klasside ja sageduste klassifikatsiooni.

Sageduste alusel on kõrvaltoimed rühmitatud järgmiselt:

(väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$, harv: $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$; väga harv: $< 1/10\ 000$).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Rituksimabi eelravi järel Zevalin'i saanutel kliinilistes uuringutes ja turustamise järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed.

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harva	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon *	Sepsis *, kopsupõletik *, kuseteede põletik suuõõne kandidoos			
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Kasvajavalu, müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidne leukeemia **, **		Meningeoom	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia, leukotsütopeenia, neutropeenia, aneemia *	Febriilne neutropeenia, pantotsütopeenia *, lümfotsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkusreaktsioon			
Ainevahetuse- ja toitumishäired		Anoreksia			
Psühhiaatrilised häired		Ärevus, unetus			
Närvisüsteemi häired		Pearinglus, peavalu			
Südame häired			Tahhükardia		
Vaskulaarsed häired	Petehhiad **	Trombotsütopeeniast tingitud hemorraagia* hüpertensioon** hüpotensioon**		Trombotsütopeeniast tingitud koljusisene verejooks *	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinu		Köha, nohu			

mi häired					
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, kurgu ärritus, kõhukinnisus			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Amenorröa**			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, pruuritus			Mukokutaansed reaktsioonid (sh Stevensi-Johnsoni sündroom)*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Liigesevalu, lihasevalu, seljavalu, kaelavalu			
Üldised häired ja manustamis koha reaktsioonid	Asteenia, palavik, lihasjäikus, nõrkus**	Valu, gripilaadsed sümptomid, halb enesetunne, perifeersed tursed, suurenenud higistamine			Ekstrasvasatsiooni sellele järgneva infusioonikoha reaktsiooniga Lümfoomi ümbritseva koe kahjustus ning lümfoomitursega seotud tüsistused
<p>* kirjeldatud on surmaga lõppenud juhtumeid ** on täheldatud uuringus, kus 204 patsienti sai Zevalin'i konsolideeriva ravina pärast esmast remissiooni induktsiooni</p>					

Teatud reaktsiooni ja selle sünonüümide ning seonduvate seisundite kirjeldamiseks on kasutatud kõige asjakohasemat MedDRA terminit.

- Vere ja lümfaatilise süsteemi häired
Hematoloogilist toksilisust on kliinilistes uuringutes esinenud väga sageli ning see on annust piiravaks faktoriks (vt ka „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

Keskmine aeg vere trombotsüütide ja granulotsüütide madalseisuni oli ligikaudu 60 päeva pärast ravi algust. Kliinilistes uuringutes retsidi veerunud ja refraktoorse mitte-Hodgkini lümfoomi näidustusega olid 3. ja 4. astme trombotsütopeenia korral keskmised taastumisajad 13 ja 21 päeva ning 3. ja 4. astme neutropeenia korral 8 ja 14 päeva. Patsientidel, kes said Zevalin'i konsolideeriva ravina pärast esmast remissiooni induktsiooni olid 3. ja 4. astme

trombotsütopeenia korral keskmised taastumisajad 20 päeva ja 35 päeva ja 3. ja 4. astme neutropeenia korral 20 ja 28 päeva.

- Infektsioonid ja infestatsioonid
 - Kogutud andmed 349 patsiendil tehtud viiest kliinilisest uuringust, kus uuriti vähediferentseerunud, follikulaarse või transformeerunud B-rakulise mitte-Hodgkini tõve retsidiivi või refraktoorseid juhte:
Esimesel 13 ravinädalal pärast Zevalin'i kasutamist tekkis patsientidel infektsioone väga sageli. Sageli teatati 3. ja 4. raskusastme infektsioonidest. Jälgimisperioodil esines infektsioone sageli. Nendest 3. raskusastme infektsioone tekkis sageli ja 4. raskusastme infektsioone aeg-ajalt.
 - Andmed uuringust 204 patsiendiga, kes said Zevalin'i konsolideeriva ravina pärast esmast remissiooni induktsiooni:
Infektsioone täheldati väga sageli.
Infektsioonid võivad olla bakteriaalsed, seen- või viirusinfektsioonid, sh latentsete viirusinfektsioonide reaktivatsioon.
- Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Ekstrasvatsioonile järgnenud infusioonikoha reaktsioone kirjeldavad teatased hõlmavad näiteks infusioonikoha dermatiiti, infusioonikoha ketendust ning haavandeid.
Zevalin'iga seotud kiirgus võib põhjustada lümfoomi ümbritseva koe kahjustust ning lümfoomi tursest tingitud tüsistusi.
- Immuunsüsteemi häired
Kogutud andmed pärast eelravi rituksimabiga 349 patsiendil tehtud viiest kliinilisest uuringust, kus uuriti vähediferentseerunud, follikulaarse või transformeerunud B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomi retsidiivi või refraktoorseid juhte:
Sageli on täheldatud Zevalin'i manustamise järgseid ülitundlikkusreaktsioone. Raskeid (aste 3/4) ülitundlikkusreaktsioone sh anafülaksiat tekkis vähem kui 1% patsientidest (vt ka lõiku 'Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel').
- Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)
 - Sekundaarsed pahaloomulised kasvaja

Refraktoorne või retsidiveerunud mitte-Hodgkini lümfoom

Neljas uuringus on Zevalin'i ravirühma määratud refraktoorse või retsidiveerunud mitte-Hodgkini lümfoomiga 211 patsiendist 11-l teatatud müelodüsplastilisest sündroomist (MDS) / ägedast müeloidsest leukeemiast (AML).

Konsolideeriv ravi

Esmavaliku keemiaravile ravivastuse saavutanud kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsientidel Zevalin'i konsolideeriva ravina kasutamise ohutuse ja efektiivsuse uuringu (4. uuring, lõik 5.1) ligikaudu 7,5 aasta pärast toimunud lõppanalüüsis 204 patsiendi kohta, kellele oli manustatud pärast esmavaliku keemiaravi [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'i, oli 26 (12,7%) patsiendil Zevalin'i rühmas tekkinud teine esmane pahaloomuline kasvaja võrreldes 14 (6,8%) patsiendiga kontrollrühmas. Seitsmel patsiendil (3,4%, 7/204) oli diagnoositud pärast Zevalin'i saamist MDS/AML võrreldes ühe patsiendiga (0,5%, 1/205) kontrollrühmas järelkontrolli mediaanse kestusega 7,3 aastat. Teise esmase pahaloomulise kasvaja tagajärjel suri 8 (3,9%) patsienti Zevalin'i rühmas võrreldes 3 (1,5%) patsiendiga kontrollrühmas. MDS/AML-i tagajärjel suri viis (2,5%) patsienti Zevalin'i rühmas võrreldes mitte ühegi patsiendiga kontrollrühmas.
Sekundaarse müelodüsplaasia või leukeemia tekkeoht pärast ravi alküülivate ainetega on hästi teada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on kasutatud Zevalin'i annuseid kuni 19,2 MBq/kg. Täheledatakse oodatud (sh 3. või 4. astme) hematoloogilist toksilisust. Patsientide seisund taastus ning üleannustamine ei põhjustanud raskeid ega surmaga lõppevaid tulemusi.

[⁹⁰Y]-ga märgistatud Zevalin'i üleannustamise juhuks ei ole teada spetsiaalset antidooti. Ravi seisneb Zevalin'i manustamise katkestamises koos järgneva toetusraviga, milles võib kasutada kasvufaktoreid. Võimaluse korral tuleks hematoloogilise toksilisuse pärssimiseks manustada tiivirakke.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised terapeutilised radiofarmatseutikumid.

ATC-kood: V10XX02

Toimemehhanism

Ibritumomabtiuksetaan on rekombinantne närlispäritolu, B-raku antigeeni CD20 suhtes spetsiifiline IgG₁ kapa tüüpi monoklonaalne antikeha. Ibritumomabtiuksetaani sihtmärgiks on normaalsete ja pahaloomuliste B-lümfotsüütide välispinnal paiknev antigeen CD20. B-raku küpsemise ajal ilmub CD20 esimest korda B-lümfoblasti (pre-B-raku) keskstaadiumis ning kaob B-raku plasmarakuks küpsemise lõppstaadiumis. Seda ei tõrjuta rakupinnalt ning ei omastata antikeha sidumisel.

[⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud ibritumomabtiuksetaan seob spetsiifiliselt CD20-ekspresseerivaid B-rakke, sh antigeeniga pahaloomulisi rakke. Isotoop ütrium-90 on puhas β-emitter, osakese keskmise teepikkusega ligikaudu 5 mm. See võimaldab hävitada nii sihtmärgiks olevaid kui ka naaberrakke.

Konjugeeritud antikeha ilmne afiinsuskonstant CD20 antigeeni suhtes on ligikaudu 17 nM. Seonduvus on väga piiratud ning puudub ristreaktiivsus teiste leukotsüütide või muud tüüpi inimkudedega.

Ritüksimabi eelravi on vajalik, et hävitada ringlevaid B-rakke ning võimaldada ibritumomabtiuksetaan [⁹⁰Y]'il kiirgust täpsemalt lümfoomi B-rakkudesse suunata. Ritüksimabi manustatakse kehtiva monoteeraapiaga võrreldes väiksemates annustes.

Farmakodünaamilised toimed

Ravi [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'iga vähendab samuti normaalsete CD20+ B-rakkude hulka. Farmakodünaamiline analüüs näitas, et tegemist oli ajutise efektiga; normaalsete B-rakkude taastumine algas 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu ning keskmised B-rakkude väärtused saavutasid normaalse taseme 9 kuu möödudes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Zevalin'i raviskeemi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes multitsentrilises uuringus patsientide koguarvuga 197. Zevalin'i manustamine raviskeemi kohaselt toimus kahes etapis (vt 4.2). Vähendatud doosiga [⁹⁰Y]-ibritumomabtiuksetaani kasutava raviskeemi variandi efektiivsust ja ohutust määrati edasi kolmandas uuringus, millesse kaasati kokku 30 kergekujulise trombotsütopeeniaga (trombotsüütide arvuga 100 000 kuni 149 000 rakku/mm³) patsienti.

Uuring 1 oli üheharuline uuring 54 retsiidivse, rituksimabi suhtes resistentse follikulaarse lümfoomiga patsiendiga. Patsiente loeti resistentseteks, kui nende viimane eelnev ravikuur rituksimabiga ei andnud lõplikku või osalist tulemust või kui ajavahemik haiguse progresseerumiseni (*time to disease progression - TTP*) oli < 6 kuud. Uuringu esmase efektiivsuse lõpptulemuseks oli rahvusvahelise töögrupi IWRC (*International Workshop Response Criteria*) meetodika alusel leitud ravivastuse üldprotsent ORR (*overall response rate*). Sekundaarse efektiivsuse lõpptulemuste hulka kuulusid ajavahemik haiguse progresseerumiseni (TTP) ja ravivastuse kestus (*DR – duration of response*). Sekundaarses analüüsis, kus võrreldi Zevalini raviskeemi ja viimase rituksimabi ravikuuri objektiivseid ravivastuseid, oli ravivastuse keskmine kestus vastavalt 6 ja 4 kuud. Tabelis 1 on toodud selle uuringu raviefektiivsuse koondandmed.

Uuring 2 oli randomiseeritud ja kontrollitud multitsentriline uuring, kus võrreldi Zevalini raviskeemi rituksimabi raviga. Katsed viidi läbi 143 retsiidivse või resistentse madala maliigsusega või follikulaarse mitte-Hodgkini lümfoomiga (NHL) või transformeeritud B-rakuga NHL patsiendiga, kes ei olnud rituksimabi saanud. Kokku 73 patsienti raviti Zevalini raviskeemi järgi ning 70 patsienti said 4 nädala vältel igal nädalal 375 mg/m² rituksimabi intravenoosse infusioonina. Uuringu esmase efektiivsuse lõpptulemuseks oli määrata IWRC alusel üldprotsent ORR (vt tabel 2). ORR osutus oluliselt kõrgemaks (80% vs 56%, p = 0.002) Zevalini raviskeemi järgi ravitud patsientidel. Sekundaarsed lõpptulemused, ravivastuse kestus ja ajavahemik haiguse progresseerumiseni ei erinenud oluliselt kahe ravimeetodi vahel.

Tabel 2. Efektiivsuse andmete kokkuvõte patsientide kohta, kellel on vähediferentseerunud või follikulaarse mitte-Hodgkini lümfoomi retsiidiv/refraktsioon või transformeerunud B-rakuline NHL

	Uuring 1	Uuring 2	
	Zevalini raviskeem N = 54	Zevalini raviskeem N = 73	Rituximab N = 70
Ravivastuse üldprotsent (%)	74	80	56
Lõplik ravivastus (%)	15	30	16
CRu protsent ² (%)	0	4	4
Keskmine DR ^{3,4} (Kuud) [Vahemik ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
Keskmine TTP ^{3,6} (Kuud) [Vahemik ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10;1 [0,7-26,1]

¹IWRC: rahvusvahelise töögrupi ravivastuse kriteeriumid

²CRu: Kinnitamata lõplik vastus

³Hinnatud vaadeldud vahemikus.

⁴Ravivastuse kestus: ajavahemik ravivastuse algusest kuni haiguse progresseerumiseni.

⁵“+” tähistab kestvat ravivastust.

⁶Ajavahemik kuni haiguse progresseerumiseni: ajavahemik esimesest infusioonist kuni haiguse progresseerumiseni.

Uuring 3 oli üheharuline uuring 30 retsiidivse või resistentse madala maliigsusega, follikulaarse või transformeeritud B-rakuga NHL patsiendiga, kel oli kergekujuline trombotsütopeenia (trombotsüütide arv 100 000 kuni 149 000 rakku/mm³). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel lümfoom oli haaranud ≥25% luuüdist ja/või kelle luuüdi reserv oli kahjustatud. Patsientide luuüdi reserv loeti kahjustatuks, kui nad vastasid ühele järgmistest tingimustest: eelnev tüvirakkude toega müeloablatiivne ravi; eelnev väline kiiritusravi > 25% luuüdi ulatuses; trombotsüütide arv < 100 000 rakku/mm³; või neutrofiilide arv < 1 500 rakku/mm³. Selles uuringus kasutati Zevalini raviskeemi modifikatsiooni madalama [⁹⁰Y]-Zevalini aktiivsusega kehakaalu kilogrammi kohta (11 MBq/kg). Objektiivselt täheldati

kestvaid ravivastuseid [67% ORR (95% CI: 48-85%), 11,8 kuud keskmine DR (vahemik: 4...17 kuud)] ning hematoloogilise toksilisuse suuremat sagedust (vt 4.8) kui uuringutes 1 ja 2.

Uuringus 4 vaadeldi Zevalini efektiivsust ja ohutust konsolideerivaks raviks kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsientidel, kellel oli tekkinud ravivastus esmavaliku keemiaravile. Põhilised uuringusse kaasamise kriteeriumid olid: CD20+ 1. või 2. astme follikulaarne lümfoom; diagnoosimisel 3. või 4. aste; normaalne perifeerne verepilt; hõlmatud < 25 % luuüdist; vanus \geq 18 aastat; ja täielik ravivastus (CR/Cru) või osaline ravivastus (PR) pärast esmavaliku keemiaravi, määratud füüsilise läbivaatuse, kompuutertomograafia ja luuüdi biopsia abil. Pärast sissejuhatavat ravi randomiseeriti patsiendid rühmadesse, milles manustati Zevalini (250 mg/m² rituksimabi -7. päeval ja 0-päeval, seejärel 0-päeval Zevalini 15MBq/kehakaalu kg kohta; maksimaalne annus 1200MBq; [n=208] või ravi ei toimunud (kontrollrühm, n=206). Sissejuhatavaks raviks manustati CVP n=106, CHOP (-sarnast) n=188, fludarabiini kombinatsioone n=22, klorambutsiili n=39 ja rituksimabi ja keemiaravi kombinatsioone n=59. Mediaanne progressioonivaba elulemus arvutati mediaanse 2,9 aastat kestnud järelkontrolli jooksul. Mediaanne progressioonivaba elulemus pikenes 13,5 kuult (kontrollrühmas) 37 kuuni (Zevalin; p < 0,0001; HR 0,465). Patsientide osalise või täieliku paranemisega alarühmades oli mediaanne progressioonivaba elulemus pärast sissejuhatavat ravi vastavalt 6,3 ja 29,7 kuud (p < 0,0001; HR 0,304) ja 29,9 ja 54,6 kuud (p=0,015; HR 0,613). Pärast konsolideerivat ravi Zevaliniga tekkis 77 % pärast sissejuhatavat ravi osaliselt paranenud patsientidest täielik paranemine. Patsientidel, kelle ravivastus muutus pärast Zevalini kasutamist osalisest täielikuks, oli oluliselt pikem mediaanne progressioonivaba elulemus (986 päeva) kui patsientidel, kellel püsis osaline ravivastus (mediaanne progressioonivaba elulemus 460 päeva, p=0,0004). Kokku 87% olid CR(u); 76% CR ja 11% CRu rühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Patsientidel, kes said intravenooset infusiooni 250 mg/m² rituksimabiga koos järgneva veenisisesse 15 MBq/kg [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalini süstiga, oli keskmine seerumi [⁹⁰Y]-ga ibritumomabtiuksetaani [⁹⁰Y] efektiivne poolväärtusaeg 28 h.

Kuna ⁹⁰Y moodustab ibritumomabtiuksetaaniga stabiilse kompleksi, järgib markeri biojaotus antikehade jaotust. ⁹⁰Y poolt emiteeritud beetaosakeste kiirguse ulatus moodustab 5 mm isotoobi ümber.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Hiirtel teostatud [⁹⁰Y]- või [¹¹¹In]-ga radiomärgistatud ibritumomabtiuksetaani biojaotuse uuringutel põhinevad inimese kiirgusdoosi hinnangud ennustasid normaalsele inimkoele vastuvõetavat kiirgust koos piiratud skeleti ja luuüdi kiiritustasemetega. Siduv kelaat *tiuxetan* moodustab radioisotoopidega ütrium-90 ja indium-111 stabiilse kompleksi ning radiolüüsist tingitud degradatsioon ei ole märkimisväärne.

Mitteradioaktiivse ühendi üksiku ja korduva annuse toksilisuse uuringud *cynomolgus*-ahvidel ei näidanud muud ohtu, kui oodatud B-rakkude arvu langemine seoses ibritumomabtiuksetaani kasutamisega kas eraldi või rituksimabiga kombineeritult. Uuringuid reproduktiivse ja arengutoksilisuse kohta ei ole läbi viidud.

Uuringuid Zevalini mutageense ja kartsinogeense potentsiaali kohta ei ole läbi viidud. Seoses radioaktiivsest markerist lähtuva ioniseeriva kiirgusega peab arvestama mutageense ja kartsinogeense toime ohuga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Ibritumomabtiuksetaani viaal:

naatriumkloriid
süstevesi

Naatriumatsetaadi viaal:

naatriumatsetaat
süstevesi

Puhverlahuse viaal:

dinaatriumfosfaatdodekahüdraat
humaanalbumiini lahus
vesinikkloriidhape, lahjendatud (pH reguleerimiseks)
penteethape
kaaliumkloriid
kaaliumdivesinikfosfaat
naatriumkloriid
naatriumhüdroksoiid
süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 12.

Zevalin'i ja infusioonikomplektide vahelist sobimatust ei ole täheldatud.

6.3 Kõlblikkusaeg

66 kuud

Lahust on soovitatav manustada kohe pärast radiomärgistamist. Keemiline ja füüsikaline stabiilsus kasutamiseks võib säilida 8 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja valguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Valguse eest kaitsmiseks hoida viaalid originaalpakendis.

Radiofarmatseutilisi aineid tuleb säilitada vastavalt kohalikele eeskirjadele radioaktiivsete ainete käitlemise kohta.

Radiomärgistatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Zevalin on saadaval komplektina ütrium-90 (⁹⁰Y)-radiomärgistatud ibritumomabtiuksetaani valmistamiseks

Zevalin sisaldab ühte igast järgnevast:

Ibritumomabtiuksetaani viaal: I tüüpi klaasist viaal, suletud kummikorgiga (teflonkattega bromobutüül), mis sisaldab 2 ml lahust.

Naatriumatsetaadi viaal: I tüüpi klaasist viaal, suletud kummikorgiga (teflonkattega bromobutüül), mis sisaldab 2 ml lahust.

Puhverlahuse viaal: I tüüpi klaasist viaal, suletud kummikorgiga (teflonkattega bromobutüül), mis sisaldab 10 ml lahust.

Reaktsiooniviaal: I tüüpi klaasist viaal, suletud kummikorgiga (teflonkattega bromobutüül).

Pakendis on 1 komplekt

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldine hoiatus

Radiofarmatseutilisi aineid võivad vastu võtta, kasutada ja manustada ainult selleks volitatud isikud selleks ette nähtud kliinilistes tingimustes. Nende vastuvõtmine, säilitamine, kasutamine, üleandmine ja hävitamine allub pädeva ametiasutuse eeskirjadele ja/või sellekohastele litsentsidele.

Radiofarmatseutilisi aineid tuleb ette valmistada nii kiirgusohutuse kui ka farmatseutilise kvaliteedi nõudeid järgides. Tuleb rakendada sobivaid aseptilisi ettevaatusabinõusid.

Komplekti sisu on ette nähtud kasutamiseks ainult ütrium-90 (⁹⁰Y)-radiomärgistatud ibrutumomabtiuksetaani valmistamiseks ning seda ei tohi manustada vahetult patsiendile ilma eelnevat ettevalmistusprotseduuri läbimata.

Juhiseid ravimpreparaadi varasemaks ettevalmistamiseks enne manustamist vt lõik 12.

Kui selle ravimi ettevalmistamisel rikutakse mingil ajal pakendite terviklikkust, ei tohi seda kasutada.

Manustamise käigus tuleb võimalikult vähendada ravimi saastumise ja kasutajate kiirritamise ohtu. Kohustuslik on kasutada piisavat varjestust.

Komplekti sisu ei ole enne ettevalmistamist radioaktiivne. Kuid pärast ütrium-90 lisamist tuleb valmispreparaati piisavalt varjestada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Saastunud materjalid tuleb hävitada kui radioaktiivsed jäätmekäsitlised vastavalt kehtivale protseduurile.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Spectrum Pharmaceuticals B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/03/264/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. jaanuar 2004

Müügiloa uuendamise kuupäev: 16. jaanuar 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

11. DOSIMEETRIA

Ütrium-90 laguneb, emiteerides suure energiaga beetaosakesi, füüsikalise poolestusajaga 64,1 tundi (2,67 ööpäeva). Radioaktiivse lagunemise jäägiks on stabiilne tsirkoonium-90. Ütrium-90 poolt emiteeritava beetakiirguse (χ_{90}) toimeraadius koes on 5 mm.

Arvestusliku absorbeeritud kiirgusdoosi analüüsil kasutati kvantitatiivset kuvamist gamma-emitteriga [¹¹¹In] radiomärgistatud Zevalin'iga, vereproove ja tarkvaraprogrammi MIRDSE3. [¹¹¹In]-ga radiomärgistatud Zevalin'i kuvamisdoos manustati alati vahetult pärast 250 mg/m² rituksimabi infusiooni perifeersetes CD20+ rakkude arvu vähendamiseks ja biojaotuse optimeerimiseks. Pärast [¹¹¹In]-ga radiomärgistatud Zevalin'i manustamist teostati kogu keha skaneering kuni kaheksas ajapunktis, saades kujutised nii esi- kui tagavaates. Vereproove viibeaja arvutamiseks luuüdis võeti samuti kaheksas ajapunktis.

Dosimeetritelisel uuringutel [¹¹¹In]-ga radiomärgistatud Zevalin'iga põhinevad arvestuslikud kiirgusdoosid erinevate organite jaoks pärast [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'i manustamist aktiivsusega 15 MBq/kg ja 11 MBq/kg arvutati meditsiinilise kehasisese kiirgusdoosi (Medical Internal Radiation Dose - MIRD) meetodika järgi (tabel 3). Arvestuslikud neeldumiskoosid normaalsetes organites osutusid oluliselt madalamaks tunnustatud ülemistest ohutuspiiridest. Individuaalse patsiendi dosimeetrilised andmed ei võimaldanud ennustada [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'i toksilisust.

Tabel 3. Arvestuslikud kiirguse neeldumiskoostid [⁹⁰Y]-Zevalin'i manustamisel

Organ	[⁹⁰ Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Keskmine	Vahemik
põrn ¹	9,4	1,8 – 20,0
maks ¹	4,8	2,9 – 8,1
alaneva käärsoole sein ¹	4,7	3,1 – 8,2
üleneva käärsoole sein ¹	3,6	2,0 – 6,7
südamelihase sein ¹	2,9	1,5 - 3,2
kopsud ¹	2,0	1,2 - 3,4
testised ¹	1,5	1,0 - 4,3
peensool ¹	1,4	0,8 – 2,1
punane luuüdi ²	1,3	0,6 - 1,8
kusepõie sein ³	0,9	0,7 - 1,3
luupinnad ²	0,9	0,5 - 1,2
munasarjad ³	0,4	0,3 - 0,5
emakas ³	0,4	0,3 - 0,5
neerupealised ³	0,3	0,2 - 0,5
aju ³	0,3	0,2 - 0,5
rinnad ³	0,3	0,2 - 0,5
sapipõie sein ³	0,3	0,2 - 0,5
lihased ³	0,3	0,2 - 0,5
pankreas ³	0,3	0,2 - 0,5
nahk ³	0,3	0,2 - 0,5
magu ³	0,3	0,2 - 0,5
harknääre ³	0,3	0,2 - 0,5
kilpnääre ³	0,3	0,2 - 0,5
neerud ¹	0,1	0,0 - 0,3
kogu organism ³	0,5	0,4 - 0,7

¹ Organi huvipiirkond

² Ristluu huvipiirkond

³ Kogu keha huvipiirkond

12. RADIOFARMATSEUTILISE PREPARAADI VALMISTAMISE JUHEND

Enne preparaadi valmistamist lugege kasutusjuhised põhjalikult läbi.

Järgige aseptikat ja rakendage radioaktiivsete materjalide käsitlemisel nõuetekohaseid ettevaatusabinõusid.

[⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'i valmistamisel ja selle radiokeemilise puhtuse määramisel tuleb kasutada veekindlaid kindaid.

Rakendada tuleb kiirguskaitse ettevaatusabinõusid vastavalt kohalikele seadustele, sest radiofarmatseutiliste preparaatide manustamisel tekib välisest kiirgusest või saastumisest uriini-, oksel-vm pritsmetega oht teistele isikutele.

Ütrium-90 omadused

- Ütrium-90 minimaalsed soovitatavad näitajad on järgmised:

Radioaktiivsuse kontsentratsioon kasutamise ajal	1,67 kuni 3,34 GBq/ml
Eritatav koguaktiivsus kasutamise ajal	≥ 1,48 GBq vastavalt 0,44 kuni 0,89 ml ütrium-90 lahusele
HCl kontsentratsioon	0,035...0,045 M
Kloriidi identifitseerimine	Positiivne
Ütriumi identifitseerimine	Positiivne
Ütrium-90 kloriidi lahuse radiokeemiline puhtus	≥ 95% vabu ütrium-90 ioone
Bakteriaalseid endotoksiine	≤150 EU/ml
Steriilsus	Kasv puudub
Radionukliidne puhtus, strontsium-90 sisaldus	≤ 0,74 MBq strontsium-90 / 37 GBq ütrium-90
Metalsed lisandid	
Metalle kokku*	≤50 ppm
Metalle eraldi*	≤ 10 ppm igähte

* Metallide nimekiri sõltub konkreetsest tootmisprotsessist. Nende metallide sisaldust võib kontrollida kas protsessi valideerimise teel või vabastamistestidega.

- Täiendavad testid, mis võivad sobivuse hindamisel vajalikuks osutada:

Protsessispetsiifilised lisandid:

Kokku orgaanilist süsinikku (nt orgaanilisi kelaatoreid)	Alla tuvastusläve*
Protsessijääke (nt ammoniaak, nitraadid)	Alla tuvastusläve*
Kokku alfa-lisandeid	Alla tuvastusläve*
Kokku teisi beeta-lisandeid (mitte-strontsium-90)	Alla tuvastusläve*
Kokku gamma-lisandeid	Alla tuvastusläve*

* Tuvastusläve ületamisel tuleb kaasata vabastamistestidesse või kontrollida läbi protsessi valideerimise.

Juhised Zevalin'i radiomärgistamiseks ütrium-90-ga

[⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'i valmistamiseks tuleb kasutada steriilset, pürogeenivaba ütrium-90-kloriidi, mis vastab ülaltoodud kvaliteedinõuetele.

Enne radiomärgistamist tooge külmkapis jahutatud Zevalin'i komplekt toatemperatuurile 25 °C juurde.

Puhastage kõikide jahutatud komplekti viaalide kummikorgid ja ütrium-90-kloriidi viaal sobiva alkoholiga niisutatud tampooniga ning laske õhu käes kuivada.

Paigutage jahutatud komplekti reaktsioonivial sobivasse ekraneeritud konteinerisse (pliiümbrises plastik).

Samm 1: Lisage reaktsioonivial naatriumatsetaadi lahus

Lisage naatriumatsetaadi lahus 1-ml steriilse süstla abil reaktsioonivial. Lisatud naatriumatsetaadi lahuse maht on 1,2 korda suurem sammul 2 lisatavast ütrium-90-kloriidi mahust.

Samm 2: Lisage reaktsioonivial ütrium-90-kloriid

Viige aseptikanõudeid järgides 1 ml steriilse süstla abil 1500 MBq ütrium-90-kloriidi reaktsioonivial, mis sisaldab sammul 1 lisatud naatriumatsetaadi lahust. Segage täielikult, kattes reaktsioonivial kogu sisepinna. Segage konteinerit veeretades ja ümber pöörates ning jälgides, et lahus ei hakkaks vahutama ega loksuma.

Samm 3: Lisage reaktsioonivial ibritumomabtiuksetaani lahus

Lisage 1,3 ml ibritumomabtiuksetaani lahust 2...3 ml steriilse süstla abil reaktsioonivial. Segage täielikult, kattes reaktsioonivial kogu sisepinna. Segage konteinerit veeretades ja ümber pöörates ning jälgides, et lahus ei hakkaks vahutama ega loksuma.

Jätke ütrium-90-kloriidi/atsetaadi/ibritumomabtiuksetaani lahus toatemperatuuril viieks minutiks inkubeerima. Märgistamisaja korral üle kuue või alla nelja minuti ei toimu radioinkorporatsioon nõuetekohaselt.

Samm 4: Lisage reaktsioonivial puhverlahus

Kasutades jämeda (18-20 G) nõelaga 10-ml süstalt, tõmmake sellesse puhverlahust koguses, mis annab kombineeritud kogumahuks 10 ml.

Pärast 5-minutilist inkubatsiooniperioodi tõmmake rõhu normaliseerimiseks reaktsioonivialist samapalju õhku kui on lisatava puhverlahuse kogus. Seejärel lisage kohe puhverlahus ettevaatlikult mööda reaktsioonivial seina, et inkubatsioon lõpetada. Vältige vahutamist, ärge raputage ega loksutage segu.

Samm 5: Kontrollige [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud-Zevalin'i lahuse eriradioaktiivsust

Radiomärgistatud preparaati võib lugeda radiokeemiliselt puhtaks niikaua, kuni üle 95% ütrium-90-st on monoklonaalsete antikehade poolt inkorporeeritud.

Enne patsiendile manustamist tuleb valmistatud [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'i radioinkorporeerimise protsenti kontrollida vastavalt allkirjeldatud protseduurile.

Ettevaatust: Patsiendi doos ei tohi ületada 1200 MBq.

Juhend radioinkorporatsiooni protsendi määramiseks

Radioinkorporatsiooni kontrolliks radiokeemilise puhtuse hindamisel kasutatakse õhukese kihi kromatograafiat (*Instant Thin Layer Chromatography* - ITLC) ning selle teostamisel tuleb järgida allkirjeldatud protseduuri.

Nõutavad vahendid, mis Zevalin'i komplektis puuduvad:

- Kromatograafiline ilmutuskamber
- Liikuv faas: bakterioostaadivaba naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus

- ITLC-ribad (nt ITLC TEC-Control kromatograafia plaadid, Biodex, Shirley, New York, USA, Art. Nr. 150-772 või samaväärsed, mõõtmed: umb 0,5-1 cm x 6 cm)
- Stsintillatsiooniviaalid
- Vedel stsintillatsioonikokteil (nt Ultima Gold, kataloogi nr 6013329, Packard Instruments, USA või samaväärne)

Analüüsi protseduur:

1. Lisage ilmutuskambrisse ligikaudu 0,8 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust, jälgides, et vedelik ei puudutaks 1,4 cm algusmärki ITCL-ribal.
2. Kasutades 25- kuni 26-G nõelaga insuliinisüstalt paigutage üks rippuv tilk (7-10 µl) [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'i ITLC-ribale selle algusesse. Töödelge nii üksteise järel kolm ITLC-riba. Vajaduse korral lahjendage (1:100) [⁹⁰Y]-ga radiomärgistatud Zevalin'i enne ITLC-ribadele kandmist.
3. Asetage ITLC-riba ilmutuskambrisse ning laske lahustil imbuda mööda 5,4 cm märgist.
4. Võtke ITLC-riba välja ning lõigake see mööda 3,5 cm lõikejoont pooleks. Asetage kumbki riba eraldi stsintillatsiooniviaali, kuhu tuleb lisada 5 ml LSC-kokteili (nt Ultima Gold, kataloogi nr 6013329, Packard Instruments, USA või samaväärne). Loendage mõlemat viaali beeta- või muu sobiva loenduriga ühe minuti vältel (CPM) ning märkige üles fooni suhtes korregeeritud puhasväärtused.
5. Arvutage keskmine radiokeemiline puhtus (Radiochemical Purity - RCP) vastavalt järgmisele valemile:
6. Keskmine % RCP =
$$\frac{\text{alumise poole CPM puhasväärtus} \times 100}{\text{ülemise poole CPM puhasväärtus} + \text{alumise poole CPM puhasväärtus}}$$
7. Kui keskmine radiokeemiline puhtus osutub väiksemaks kui 95%, ei tohi preparaati manustada.

Kõik kasutamata jäänud ravimpreparaadid või jäätmematerjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Biogen IDEC, Inc.
14 Cambridge Center
Cambridge, MA 02142
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

CIS bio international
RN 306- Saclay
B.P. 32
91192 Gif-sur-Yvette Cedex
Prantsusmaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmatseutiline komplekt infusiooniks
Ibritumomabtiuksetaan [⁹⁰Y]

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 3,2 mg ibritumomabtiuksetaani*, lahustamiseks 2 ml lahuses (1,6 mg/ml).

*rekombinant-DNA tehnoloogial hiina hamstri munasarja (CHO) rakuliinil valmistatud muriini IgG₁ monoklonaalne antikeha, mis on konjugeeritud kelaativa ainega MX-DTPA.

3. ABIAINED

Ibritumomabtiuksetaani viaal:

naatriumkloriid
süstevesi

Naatriumatsetaadi viaal:

naatriumatsetaat
süstevesi

Puhverlahuse viaal:

humaanalbumiini lahus
naatriumkloriid
dinaatriumfosfaatdodekahüdraat
naatriumhüdrosiid
kaaliumdivesinikfosfaat
kaaliumkloriid
penteethape
vesinikkloriidhape, lahjendatud
süstevesi

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Radiofarmatseutiline komplekt infusiooniks.

Üks ibritumomabtiuksetaani viaal

2 ml naatriumatsetaadi lahust

10 ml puhverlahust

Tühi reaktsiooniviaal (10 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Manustamiseks ainult volitatud personali poolt.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Soovitav kasutada viivitamatult pärast radiomärgistamist. Keemiline ja füüsikaline stabiilsus kasutamiseks võib säilida 8 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja valguse eest kaitstult.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Valguse eest kaitsmiseks hoida viaalid originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Saastunud materjalid tuleb hävitada kui radioaktiivsed jäätmeprotseduurile.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Spectrum Pharmaceuticals B.V., Prins Bernhardplein 200, 1097 JB Amsterdam, Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/03/264/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

IBRITUMOMABTIUEKSETAANI LAHUSE VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmatseutiline komplekt
Ibritumomabtiuksetaani lahus
Intravenoosne infusioon, pärast valmistamist.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3,2 mg/2 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

NAATRIUMATSETAADI VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmatseutiline komplekt
Naatriumatsetaadi lahus
Intravenoosne infusioon, pärast valmistamist.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUHVERLAHUSE VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmatseutiline komplekt
Puhverlahus
Intravenoosne infusioon, pärast valmistamist.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

REAKTSIOONIVIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmatseutiline komplekt
Reaktsiooniviaal
Intravenoosne infusioon, pärast valmistamist

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Tühi

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zevalin, 1,6 mg/ml radiofarmatseutiline komplekt infusiooniks Ibritumomabtiuksetaan [⁹⁰Y]

Enne kui teile ravimit manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zevalin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile Zevalin'i manustatakse
3. Kuidas Zevalin'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zevalin'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. MIS RAVIM ON ZEVALIN JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

See ravim on radiofarmatseutiline toode, mis on ette nähtud ainult raviks.

Zevalin on komplekt toimeaine ibritumomabtiuksetaani [⁹⁰Y] valmistamiseks. Ibritumomabtiuksetaan on radioaktiivse ainega (ütrium-90 (⁹⁰Y)) märgistatud monoklonaalne antikeha. Zevalin seondub teatud valgevereliblede (B-rakud) pinnalgaugule (CD20) ning hävitab need kiirituse teel.

Zevalin'i kasutatakse B-rakulise mitte-Hodgkin'i lümfoomi teatud alarühmade (CD20+ aeglase kasvuga või transformeerunud B-rakuline mitte-Hodgkini lümfoom) raviks, kui eelnenud ravi teise monoklonaalse antikeha – rituksimabiga – ei ole õnnestunud või on lõpetanud toimimise (refraktoorne haigus või haiguse retsidiiv).

Zevalin'i kasutatakse ka varem ravi mittesaanud follikulaarse lümfoomiga patsientidel. Seda kasutatakse **konsolideeriva** ravina, et tõhustada algse keemiaraviga saavutatud lümfoomirakkude arvu vähemist (remissioon).

Zevalin'i manustamisel puutute kokku vähese radioaktiivsusega. Teie arst ja nukleaarmeditsiini arst on leidnud, et radiofarmatseutilise ainega tehtavast protseduurist saadav kliiniline kasu ületab kiirgusega kaasneva ohu.

2. MIDA ON VAJA TEADA, ENNE KUI TEILE ZEVALIN'I MANUSTATAKSE

Teile ei tohi Zevalin'i manustada:

- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) järgmiste ainete suhtes:
 - ibritumomabtiuksetaan, ütriumkloriid või mõni muu Zevalin'i koostisosa (loetletud lõigus 6 'Mida Zevalin sisaldab');
 - rituksimab või teised hiire päritolu valgud;
- kui olete rase või toidate last rinnaga (vt ka lõik "Rasedus ja imetamine").

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Zevalin

Järgmistel juhtudel ei soovitata Zevalin'i kasutada, kuna selle ohutust ja efektiivsust ei ole kindlaks tehtud:

- **kui rohkem kui veerand** teie luuüdist sisaldab pahaloomulisi rakke;

- **kui olete saanud kiiritusravi** (radioteraapia liik) rohkem kui veerandi luuüdi ulatuses;
- **kui te kasutate Zevalin'i ainsa ravimina ja teie trombotsüütide arv on alla 100 000/mm³;**
- **kui teil on pärast keemiaravi trombotsüütide arv alla 150 000/mm³;**
- **kui teil on valgeid vereliblesid alla 1 500/mm³;**
- **kui teile on tehtud luuüdi siirdamist või kui olete kunagi saanud ravi tüvirakkudega.**

Kui olete enne Zevalin'i saanud raviks teisi valke (eelkõige hiire päritolu), võib teil suurema tõenäosusega tekkida allergiline reaktsioon. Seetõttu tuleb teid vajadusel uurida teatud antikehade suhtes.

Lisaks ei soovitata Zevalin'i kasutada mitte Hodgkin'i lümfoomiga patsientidel, kelle haigus on levinud ajju ja/või seljaajju, sest need patsiendid ei ole kliinilistes uuringutes osalenud.

Lapsed

Zevalin'i ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta, kuna selle ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud.

Eakad

Eakate (vanuses üle 65 eluaasta) kohta on saadaval piiratud andmed. Selle vanuserühma ja nooremate patsientide vahel ei ole ohutuse ja efektiivsuse osas üldisi erinevusi täheldatud.

Muud ravimid ja Zevalin

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Arst peab ravi katkestama eelkõige kasvufaktoritega (nagu filgastiim) kolm nädalat enne Zevalin'i ravi ja kaks nädalat selle järel.

Kui teile manustatakse Zevalin'i vähem kui 4 kuud pärast fludarabiini sisaldavat keemiaravi kuuri, võib teil olla suurem oht vererakkude arvu languseks.

Palun teavitage oma arsti, et olete saanud Zevalin'i, kui teid ootab ees vaktsineerimine.

Rasedus ja imetamine

Zevalin'i ei tohi kasutada raseduse ajal. Arst teeb teile enne ravi algust testid, välistamaks rasedust. Viljakas eas naised ja mehed peavad kasutama Zevalin-ravi ajal ning aasta jooksul pärast seda usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Zevalin'iga seotud ioniseeriv kiirgus võib teie munasarju ja munandeid kahjustada. Palun pidage nõu oma arstiga, kuidas see võib teid mõjutada.

Naised ei tohi last rinnaga toita ravi ajal ja 12 kuud pärast ravi lõppu.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zevalin'il võib olla toime teie võimele autot juhtida ning masinatega töötada, kuna peapööritus on sage kõrvaltoime. Palun olge ettevaatlik, kuni te pole kindel, et teil seda kõrvaltoimet ei esine.

Zevalin sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab annuse kohta kuni 28 mg naatriumi, sõltuvalt radioaktiivsuse kontsentratsioonist. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

3. KUIDAS ZEVALIN'I KASUTADA

Radiofarmatseutiliste ravimite kasutamise, käsitlemise ja hävitamise kohta kehtivad ranged seadused. Zevalin'i võib kasutada ainult erilistes kontrollitud ruumides. Seda ravimit käsitlevad ja manustavad teile ainult inimesed, kes on selle ohutuks kasutamiseks saanud väljaõppe ja on vastava kvalifikatsiooniga. Need inimesed pööravad erilist tähelepanu selle ravimi ohutule kasutamisele ja teavitavad teid enda tegevusest.

Zevalin'i peavad käsitsema ja manustama kogemustega tervishoiutöötajad raviasutuses, millel on luba radioaktiivseid ravimeid kasutada.

Zevalin'i annus sõltub teie kehakaalust, trombotsüütide arvust ning Zevalin'i kasutamise näidustusest. Ületada ei tohi suurimat lubatud annust 1200 MBq ('mega-bekrell' on radioaktiivsuse mõõtühik).

Zevalin'iga koos kasutatakse teist ravimit, mille toimeaine on rituksimab.

Kahel visiidil haiglasse (7- kuni 9-päevase vahega) manustatakse teile kokku 3 infusiooni.

- 1. päeval manustatakse teile üks rituksimabi infusioon.
- 7. 8. või 9. päeval manustatakse teile üks rituksimabi infusioon ning mõne aja pärast (4 tunni jooksul) üks Zevalin'i infusioon.

Soovitav annus on:

Folikulaarse lümfoomiga patsientide konsolideeriv ravi

- Tavaline annus on 15 MBq/kg kehakaalu kohta.

Ritüksimabile mitteallunud mitte-Hodgkini lümfoomi retsidiivi või refraktoorse juhuga patsientide ravi

- Tavaline annus on 11 või 15 MBq kehakaalu kg kohta, olenevalt trombotsüütide arvust.

Zevalin'i valmistamine

Zevalin'i ei manustata otse, vaid selle peab kõigepealt valmistama tervishoiutöötaja . Komplekt võimaldab antikeha ibritumomabtiuksetaani ühendamist radioaktiivse isotoobiga ütrium ⁹⁰Y (nn radiomärgistamine).

Kuidas Zevalin'i manustatakse

Zevalin'i manustatakse (tilk)infusiooni teel veeni, mis kestab tavaliselt 10 minutit.

Pärast Zevalin'i manustamist

Zevalin'i ravikuuri jooksul teie keha poolt saadud kiirgusdoos on väiksem kui see oleks olnud kiiritusravi korral. Enamus radioaktiivsusest laguneb organismis, kuid väike kogus eritub uriiniga. Seetõttu peate ühe nädala jooksul pärast Zevalin-ravi pärast põie tühjendamist alati hoolikalt käsi pesema.

Pärast ravi võtab teie arst teilt regulaarselt vereproove jälgimaks vere trombotsüütide ja valgete vereliblede arvu. Need näitajad langevad tavaliselt 2 kuu jooksul pärast ravi alustamist.

Kui arst plaanib teid pärast Zevalin'i ravida mõne teise antikehaga, tuleb teile teatud antikehade suhtes teha analüüse. Arst ütleb teile, kui see kehtib teie puhul.

Kui teile manustatakse Zevalin'i rohkem kui ette nähtud

Haigusnähtude tekkimisel ravib arst teid vastavalt. Siia alla võib kuuluda ka Zevalin-ravi katkestamine ja ravi kasvufaktorite või teie enda tüvirakkudega.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Zevalin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige **viivitamatult** oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- **infektsioon:** palavik, külmavärinad;
- **veremürgistus (sepsis):** palavik ja külmavärinad, muutused psüühilises seisundis, hingeldus, südame suurenenud löögisagedus, vähenenud uriinieritus, madal vererõhk, šokk, probleemid verejooksu või -hüübimisega;
- **kopsupõletik (pneumoonia):** hingamisraskused;

- **väike vererakkude arv:** tavatud verevalumid, tavalisest suurem verejooks pärast vigastust, palavik või tavalisest suurem väsimus või hingeldus;
- **rasked limaskesta reaktsioonid**, mis võivad tekkida päevi kuni kuid pärast Zevalin'i ja/või rituksimabi manustamist. Arst lõpetab ravi kohe;
- **ekstravasatsioon** (infusioonilahuse väljumine ümbritsevasse kudedesse): valu, põletustunne, torkimise tunne või muu reaktsioon infusioonikohas manustamise ajal. Arst lõpetab kohe infusiooni ning hakkab ravimit manustama teise veeni;
- **allergilised (ülitundlikkus) reaktsioonid/infusiooni reaktsioonid:** allergiliste reaktsioonide/infusioonireaktsioonide sümptomid võivad olla nahareaktsioonid, hingamisraskused, turse, sügelemine, õhetus, külmavärinad, pearinglus (võimalik viide madalale vererõhule). Olenevalt reaktsiooni tüübist/raskusest otsustab teie arst, kas ravi peaks kohe lõpetama.

Ühe tärniga (*) tähistatud kõrvaltoimed on osadel juhtudel lõppenud surmaga kas kliinilistes uuringutes või ravimi turustamise ajal.

Kahe tärniga (**) tähistatud kõrvaltoimeid täheldati lisaks konsolideeriva ravi ajal.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- trombotsüütide ning valge- ja punavereliblede arvu langus (*trombotsütopeenia, leukotsütopeenia, neutropeenia, aneemia*)*;
- iiveldus;
- nõrkus, palavik, külmavärinad (*riigor*);
- infektsioon*;
- väsimus**;
- nahaalused punased täppverevalumid (*petehhiad*)**.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- veremürgistus (*sepsis*)*, kopsupõletik (*pneumoonia*)*, kuseteede põletik, suuõõne seeninfektsioon (*suuõõne kandidoos*);
- muud verrega seotud kasvaja (*müelodüsplastiline sündroom (MDS) / äge müeloidne leukeemia (AML)*)*, **; kasvaja valu;
- palavik koos teatud valgevereliblede arvu langusega (*febriilne neutropeenia*), kõikide vererakkude arvu langus (*pantsütopeenia*)*, lümfotsüütide arvu langus (*lümfotsütopeenia*);
- allergilised (*ülitundlikkus*) reaktsioonid;
- tugev söögiisu kadu (*anoreksia*);
- ärevustunne, unehäired (*insomnia*);
- peapööritus, peavalu;
- trombotsüütide arvu langusest põhjustatud verejooks*;
- köha, nohu;
- oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, seedehäired, kurguärritus, kõhukinnisus;
- lööve, sügelemine (*pruuritus*);
- liigesevalu (*artralgia*), lihasevalu (*müalgia*), seljavalu, kaelavalu;
- valu, gripilaadsed sümptomid, üldine halb enesetunne, vedelikupeetusest tingitud tursed kätes-jalgades jt kudedes (*perifeerne ödeem*), suurenenud higistamine;
- kõrge vererõhk (*hüpertensioon*)**;
- madal vererõhk (*hüpotensioon*)**;
- menstruatsiooni puudumine (amenorröa)**.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- kiire südame löögisagedus (*tahhükardia*).

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- healoomuline ajukasvaja (*meningeoom*);
- trombotsüütide arvu langusest tingitud koljusisene verejooks*.

Kõrvaltoimed, mille sagedus on teadmata:

- naha ja limaskestade reaktsioonid (sh *Stevens-Johnsoni sündroom*)*;
- infusioonilahuse leke ümbritsevasse kudedesse (*ekstravasatsioon*), mis põhjustab nahapõletiku (*infusioonikoha dermatiit*) ning ketendust (*infusioonikoha deskvamatsioon*) või infusioonikoha haavandeid;
- lümfisüsteemi kasvajat ümbritseva koe kahjustus või kasvaja tursesest tingitud tüsistused.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. KUIDAS ZEVALIN'I SÄILITADA

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Zevalin'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.

Seda ravimit säilitab tervishoiutöötaja.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Valguse eest kaitsmiseks hoida viaalid originaalpakendis.

Säilitada vastavalt radioaktiivsetele materjalidele sätestatud kohalikele nõuetele.

Pärast radiomärgistamist on soovitatav preparaadi kohene manustamine. Stabiilsus on tõestatud temperatuuril 2 °C...8 °C ja valguse eest kaitstult 8 tundi.

6. PAKENDI SISU JA MUU TEAVE

Mida Zevalin sisaldab

- Toimeaine on ibritumomabtiuksetaan. Iga viaal sisaldab 3,2 mg ibritumomabtiuksetaani 2 ml lahuses (1,6 mg/ml).
- Abiained on:
 - *ibritumomabtiuksetaani viaalis*: naatriumkloriid, süstevesi;
 - *naatriumatsetaadi viaalis*: naatriumatsetaat, süstevesi;
 - *puhverlahuse viaalis*: humaanalbumiini lahus, naatriumkloriid, dinaatriumfosfaatdodekahüdraat, naatriumhüdroksiid, kaaliumdivesinikfosfaat, kaaliumkloriid, penteethape, vesinikkloriidhape (lahjendatud) pH reguleerimiseks, süstevesi.

Lõplik radiomärgistatud preparaat sisaldab 2,08 mg [⁹⁰Y] ibritumomabtiuksetaani 10 ml-s.

Kuidas Zevalin välja näeb ja pakendi sisu

Zevalin on komplekt radiofarmatseutilise infusioonipreparaadi valmistamiseks, mis sisaldab:

- üks klaasist ibritumomabtiuksetaani viaal 2 ml läbipaistva värvitu lahusega;
- üks klaasist naatriumatsetaadi viaal 2 ml läbipaistva värvitu lahusega;
- üks klaasist puhverlahuse viaal 10 ml läbipaistva kollase kuni merevaikkollase lahusega;
- üks klaasist reaktsiooniviaal (tühi).

Müügiloa hoidja

Spectrum Pharmaceuticals B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Holland

Tootja

CIS bio international
RN 306- Saclay
B.P. 32
91192 Gif-sur-Yvette Cedex
Prantsusmaa

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet ibritumomabtiuksetaani perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia kohta esitatud teavet tuleb selgemaks muuta. Tuleb täpsustada, et esinemissagedus 'sage' on määratud sellele kõrvaltoimele uuringu põhjal, milles said konsolideerivat ravi vaid follikulaarse lümfoomiga varem ravimata patsiendid pärast remissiooni induktsiooni. Kõrvaltoime kirjeldust ravimi omaduste kokkuvõtte samas lõigus tuleb ka muuta, et selgitada, millised väited kohalduvad kummagi kohta kahest näidustusest (follikulaarse lümfoomi konsolideeriv ravi vs retsidiveerunud või refraktoorne mitte-Hodgkini lümfoom). Vastavad muudatused tuleb teha ka pakendi infolehes.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Ibritumomabtiuksetaani kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et ibritumomabtiuksetaani sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.