

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zevalin 1,6 mg/ml valmisteyhdistelmä radioaktiivista infuusionestettä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Zevalin on valmisteyhdistelmä yttrium-90:llä radioaktiivisesti merkittävän ibritumomabitiuksetaanin valmistusta varten.

Valmisteyhdistelmä sisältää yhden ibritumomabitiuksetaani-injektiopullon, yhden natriumasetaatti-injektiopullon, yhden puskuriliuosinjektiopullon ja yhden tyhjän reaktioinjektiopullon. Radionuklidi ei sisälly pakkaukseen.

Yksi ibritumomabitiuksetaani-injektiopullo sisältää 3,2 mg ibritumomabitiuksetaania* 2 ml:ssä liuosta (1,6 mg/ml).

*hiiren IgG₁ monoklonaalinen vasta-aine tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen solulinjoissa (CHO) ja konjugoitu MX-DTPA-kelaattiin.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste sisältää radioaktiivisen merkinnän jälkeen 2,08 mg ibritumomabitiuksetaania [⁹⁰Y] ja infuusionesteen kokonaistilavuus on 10 ml.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste voi sisältää enintään 28 mg natriumia per annos radioaktiivisen aineen konsentraatiosta riippuen. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista infuusionestettä varten.

Ibritumomabitiuksetaani-injektiopullo: Kirkas, väritön liuos.

Natriumasetaatti-injektiopullo: Kirkas, väritön liuos.

Puskuriliuosinjektiopullo: Kirkas, keltainen-kellanuskea liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zevalin on tarkoitettu aikuisille.

[⁹⁰Y]-merkitty Zevalin on tarkoitettu konsolidaatiohoidoksi remission induktion jälkeen aiemmin hoitamattomilla follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla. Zevalinin hyötyä rituksimabin jälkeen kemoterapiaan yhdistettynä ei ole osoitettu.

[⁹⁰Y]-merkitty Zevalin on tarkoitettu aikuispotilaille rituksimabihoidon jälkeen uusiutuneen tai sille hoitoresistentin CD20+ follikulaarisen B-solu non-Hodgkin-lymfooman (NHL) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

[⁹⁰Y]-merkittyä Zevalin-liuosta saa vastaanottaa, käsitellä ja antaa vain ammattitaitoinen henkilökunta ja liuos on valmistettava säteilyturvallisuusmääräysten ja farmaseuttisten laatuvaatimusten mukaisesti (lisätietoja, ks. myös kohdat 4.4, 6.6 ja 12).

Annostus

Ennen Zevalin-liuoksen antoa potilaalle tulee antaa esihoido rituksimabilla. Katso tarkemmat ohjeet rituksimabin käytöstä valmisteen valmisteyhteenvedosta.

Hoido koostuu kahdesta laskimonsisäisestä rituksimabiannoksesta ja yhdestä radioaktiivisesti [⁹⁰Y]-merkitystä Zevalin-annoksesta seuraavasti:

Päivä 1: 250 mg/m² rituksimabia laskimonsisäisenä infuusiona.

Päivä 7, 8 tai 9:

- 250 mg/m² rituksimabia laskimonsisäisenä infuusiona annetaan juuri ennen (4 tunnin kuluessa) [⁹⁰Y]-merkityn Zevalin-liuoksen antamista.
- [⁹⁰Y]-merkitty Zevalin-liuos annetaan 10 minuutissa laskimonsisäisenä infuusiona.

Toistuva käyttö: Tietoja useampaan kertaan Zevalin-liuoksella hoidetuista potilaista ei ole käytettävissä.

[⁹⁰Y]-merkityn Zevalin-liuoksen suositeltu radioaktiivisuusannos on:

Rituksimabilla hoidetun, uusiutuneen tai refraktorisen CD20+ follikulaarisen B-solu non-Hodgkin-lymfooman (NHL) hoito:

- potilaat, joiden trombosyyttiarvo on $\geq 150\,000/\text{mm}^3$: 15 MBq/kg
- potilaat, joiden trombosyyttiarvo on $100\,000\text{--}150\,000/\text{mm}^3$: 11 MBq/kg

Suurin annos ei saa ylittää 1200 MBq.

Toistuva käyttö: Tietoja useampaan kertaan [⁹⁰Y]-merkityllä Zevalin-liuoksella hoidetuista potilaista ei ole käytettävissä.

Konsolidaatiohoito remission induktion jälkeen aiemmin hoitamattomilla follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla:

- potilaat, joiden trombosyyttiarvo on $\geq 150\,000/\text{mm}^3$: 15 MBq/kg, enintään 1200 MBq.
- potilaat, joiden trombosyyttiarvo on $< 150\,000/\text{mm}^3$, ks. kohta 4.4.

Toistuva käyttö: Tietoja useampaan kertaan [⁹⁰Y]-merkityllä Zevalin-liuoksella hoidetuista potilaista ei ole käytettävissä.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Zevalinin käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Iäkkäät

Tietoja käytöstä vanhemmilla (≥ 65 -vuotiailla) potilailla on vähän. Turvallisuudessa tai tehokkuudessa ei huomattu yleisiä eroja näiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Antotapa

Radioaktiivisesti [^{90}Y]-merkitty Zevalin-liuos tulee valmistaa kohdan 12 mukaisesti. Ennen kuin käyttövalmista [^{90}Y]-merkittyä Zevalin-liuosta annetaan potilaalle, tulee liuoksen radiokemiallinen puhtaus tutkia kohdan 12 ohjeiden mukaisesti. Jos keskimääräinen radiokemiallinen puhtaus on alle 95%, valmistetta ei saa antaa potilaalle.

Käyttövalmis liuos tulee antaa hitaana laskimoinfuusiona 10 minuutissa. Infuusiota ei saa antaa laskimonsisäisenä boluksena.

Zevalin voidaan infusoida pysäyttämällä infuusiopussin virtaus ja antamalla se suoraan siirtoletkuun. Potilaan ja infuusioportin välillä on oltava 0,2 tai 0,22 mikronin proteiinia vähän sitova suodatin. Zevalin-infuusion jälkeen siirtoletku tulee huuhtoa vähintään 10 ml:lla natriumkloridiliuosta (9 mg/ml) (0,9%).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ibritumomabitiuksetaanille, yttriumkloridille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys rituksimabille tai muille hiiren proteiineille.
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska Zevalin-hoito sisältää rituksimabia, katso myös rituksimabin valmisteyhteenveto.

[^{90}Y]-merkittyä Zevalin-liuosta saavat vastaanottaa, käsitellä ja antaa vain siihen koulutetut henkilöt, joilla on viranomaisten lupa radionuklidien käyttöön ja käsittelyyn kyseisessä hoitopaikassa. Sen vastaanottamisesta, käyttövalmiiksi saattamisesta, käytöstä, kuljetuksesta, säilytyksestä ja hävittämisestä määrätään paikallisten viranomaisten määräyksissä, ja luvissa.

Radioaktiivisen lääkkeen käyttövalmiiksi saattamisen yhteydessä tulee huolehtia sekä säteilyturvallisuudesta että farmaseuttisen laadun säilymisestä. Aseptisissä varotoimissa on oltava huolellisia ja niissä on noudatettava lääkkeiden oikeaa käsittelyä ja käyttöä koskevia vaatimuksia.

Infuusiot tulee antaa kokeneen lääkärin tarkassa seurannassa, minkä lisäksi tulee huolehtia siitä, että elvytysvälineet ovat tarvittaessa välittömästi käytettävissä (radioaktiivisia lääkkeitä koskevat varotoimenpiteet, ks. myös kohdat 4.2 ja 12).

[⁹⁰Y]-merkittyä Zevalin-liuosta ei tule antaa potilaille, joille voi kehittyä henkeä uhkaavia hematologisia oireita.

Zevalin-valmistetta ei pidä antaa jäljempänä mainituille potilaille, sillä sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu:

- yli 25 % luuytimestä lymfoomasolujen infiltroimaa
- aikaisempi sädehoito yli 25 %:iin aktiivisesta luuytimestä
- trombosyyttiarvo on alle 100 000/mm³ (monoterapia) tai < 150 000/mm³ (konsolidaatio)
- neutrofiiliarvo alle 1 500/mm³
- aikaisempi luuydin- tai kantasolusiirto.

- *Hematologinen toksisuus*

Erityistä varovaisuutta on noudatettava luuytimen vähenemisen suhteen. Useimmilla potilailla Zevalin-valmisteen anto (rituksimabiesihoidon jälkeen) aiheuttaa vakavan ja pitkittyneen sytopenian, joka on tavallisesti palautuva (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi verisolu- ja trombosyyttiarvoja on seurattava Zevalin-hoidon jälkeen viikoittain, kunnes arvot palautuvat ennalleen tai kliinisen tarpeen mukaisesti. Hematologisen toksisuuden riski saattaa olla korkeampi, jos potilaalle on aiemmin annettu fludarabiinia sisältävää hoitoa (lisätietoja ks. kohta 4.5).

- *Hoito kasvutekijöillä*

Potilaille ei tule antaa kasvutekijöitä, kuten G-CSF, kolmea viikkoa ennen Zevalin-liuoksen antoa eikä kahteen viikkoon hoidon päätyttyä, jotta riittävä luuydinreservi voidaan arvioida oikein ja koska nopeasti jakautuvat myeloidiset solut saattavat olla herkkiä säteilylle (ks. myös kohta 4.5).

- *Ihmisen anti-hiirivasta-aineet*

Potilailta, jotka ovat aiemmin saaneet hiiren proteiineja, tulee ennen Zevalin-hoitoa tutkia ihmisen anti-hiirivasta-aineet (HAMA). Potilaille, joille on kehittynyt ihmisen anti-hiirivasta-aineita, voi kehittyä allergisia tai yliherkkyysoireita, kun heitä hoidetaan Zevalin-valmisteella tai muilla hiiriperäisillä proteiineilla.

Zevalinin käytön jälkeen potilailta tulee yleensä tutkia ihmisen anti-hiirivasta-aineet, ennen kuin heitä hoidetaan hiiriperäisillä proteiineilla.

- *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Zevalin-hoidon aikana tai jälkeen saattaa ilmetä infuusioon liittyviä reaktioita, kun potilaalle on aiemmin annettu esihoitoa rituksimabilla. Infuusioon liittyvien reaktioiden merkkejä ja oireita voivat olla huimaus, yskä, pahoinvointi, oksentelu, ihottuma, kutina, takykardia, heikkous, kuume ja jäykkyys (ks. kohta 4.8). Mahdollisesti vakavien infuusioon liittyvien reaktioiden yhteydessä hoito on lopetettava välittömästi.

- *Yliherkkyys*

Zevalin-hoidon jälkeen on havaittu esiintyneen yleisesti yliherkkyysoireita. Vakavia yliherkkyysoireita, mukaanlukien anafylaksia, esiintyy alle yhdellä prosentilla potilaista (ks. myös kohta 4.8). Zevalin-infuusio on keskeytettävä välittömästi yliherkkyysoireiden yhteydessä. Yliherkkyysoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten adrenaliinia, antihistamiineja ja

kortikosteroideja, tulee olla käytettävissä, jotta niitä voidaan käyttää välittömästi, jos rituksimabin tai Zevalin-liuoksen antamisen yhteydessä ilmenee allerginen reaktio.

- *Vakavat limakalvoreaktiot*

Vakavia iho- ja limakalvoreaktioita, kuten joissakin tapauksissa kuolemaan johtanutta Stevens-Johnsonin oireyhtymää, on raportoitu Zevalin-hoidon yhteydessä, kun potilaalle on aiemmin annettu esihoidoa rituksimabilla. Näiden reaktioiden puhkeaminen vaihteli päivistä kuukausiin. Vakavia mukokutaanisia oireita saaneiden potilaiden hoito on lopetettava.

- *Ehkäisy*

Pitkäaikaisia hedelmällisyys- tai lisääntymistutkimuksia eläimillä ei ole tehty. Ionisoiva säteily [⁹⁰Y]-merkityllä Zevalin-liuoksella voi mahdollisesti aiheuttaa toksisia vaikutuksia naisten ja miesten sukuelimiin. Valmisteen luonteen vuoksi miesten ja hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavia ehkäisymenetelmiä Zevalin-hoidon aikana ja 12 kuukauden ajan sen jälkeen (ks. myös kohdat 4.6 ja 5.2).

- *Immunisaatio*

Rokotteilla, erityisesti eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla, tehtävän immunisaation turvallisuutta ja tehoa Zevalin-hoidon jälkeen ei ole tutkittu. Virusinfektioiden kehittymisen mahdollisen riskin vuoksi eläviä viruksia sisältävien rokotteiden antamista ei suositella potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet Zevalin-hoitoa (ks. kohta 4.5). Potilaiden mahdollisesti rajallinen kyky kehittää primaarinen tai anamnestic humoraalinen vaste joillekin rokotteille Zevalin-hoidon jälkeen on myös huomioitava.

- *NHL ja keskushermostolymfooma*

Keskushermostolymfoomaa sairastavista potilaista ei ole tietoja, sillä näitä potilaita ei sisällytetty kliinisiin tutkimuksiin. Zevalinin käyttöä ei sen vuoksi suositella non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaville potilaille, joilla on keskushermostolymfooma.

- *Ekstravasaatio*

Ekstravasaatioon viittaavien merkkien huolellinen tarkkailu on välttämätöntä Zevalin-valmisteen injektion aikana säteilyyn liittyvän kudosaaurion välttämiseksi. Jos ekstravasaation merkkejä tai oireita havaitaan, infuusio on lopetettava välittömästi ja aloitettava uudelleen toiseen laskimoon.

- *Sekundaariset maligniteetit*

Zevalinin käyttöön liittyy sekundaaristen maligniteettien lisääntynyt riski, mukaan lukien akuutti myeloidinen leukemia (AML) ja myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) (ks. myös kohta 4.8).

- *Apuaineet*

Lopullinen [⁹⁰Y]-merkitty Zevalin-liuos voi sisältää enintään 28 mg natriumia per annos radioaktiivisen aineen pitoisuudesta riippuen. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmisteella ei ole tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Potilaille ei tule antaa kasvutekijöitä, kuten G-CSF, kolmea viikkoa ennen Zevalinin antoa eikä kahteen viikkoon hoidon päätyttyä (ks. myös kohta 4.4).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa Zevalin-valmistetta annettiin konsolidaationa ensilinjan kemoterapian jälkeen, vakavaa ja pitkittynyttä neutropeniaa ja trombosytopeniaa todettiin useammin potilailla, jotka olivat saaneet Zevalin-valmistetta neljän kuukauden kuluessa fludarabiinia sekä mitoksantronia ja/tai syklofosfamidia sisältävän yhdistelmäkemoterapian jälkeen, kuin potilailla, jotka olivat saaneet muuta kemoterapiaa. Sen vuoksi hematologisen toksisuuden riski saattaa olla lisääntynyt annettaessa Zevalin-valmistetta pian (< 4 kk) fludarabiinia sisältävien hoitojen jälkeen (ks. myös kohta 4.4).

Rokotteilla, erityisesti eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla, tehtävän immunisaation turvallisuutta ja tehoa Zevalin-hoidon jälkeen ei ole tutkittu (ks. myös kohta ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ibritumomabitiuksetaanilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia. Zevalin-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, koska IgG:t läpäisevät istukan ja koska potilas altistuu hoidon aikana huomattavalle säteilyriskille (ks. kohta 4.3).

Raskaus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista.

Jos kuukautiset ovat jääneet tulematta, on oletettava, että nainen on raskaana, kunnes toisin todistetaan, ja tällöin tulee harkita muiden kuin ionisoivaa säteilyä sisältävien hoitojen käyttöä.

Miesten ja hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisyä Zevalin-hoidon aikana ja 12 kuukauden ajan sen jälkeen.

Imetys

Vaikka ibritumomabitiuksetaanin erittymisestä äidinmaitoon ei tunneta, äidin IgG:t erittyvät äidinmaitoon. Imettäminen täytyy lopettaa, koska imeytymisen ja immuunisuppression mahdollisuutta lapsessa ei tunneta. Zevalin-valmistetta tulee käyttää rituksimabihoidon jälkeen, minkä yhteydessä imettämistä ei suositella eikä 12 kuukautta hoidon päätyttyä (katso tarkemmat ohjeet rituksimabin käytöstä valmisteen valmisteyhteenvedosta).

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksia Zevalinin vaikutuksista miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole suoritettu. Ionisoiva säteily [⁹⁰Y]-merkityllä Zevalin-liuoksella voi mahdollisesti aiheuttaa toksisia vaikutuksia naisten ja miesten sukuelimiin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Potilaita tulee neuvoa, että tästä hedelmällisyys voi kärsiä ja miespotilaat voivat harkita siemennesteen pakastamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zevalin voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska huimausta on raportoitu yleisenä haittavaikutuksena.

4.8 Haittavaikutukset

Ionisoivalle säteilylle altistuminen liittyy syövän kehittymiseen ja saattaa johtaa periytyvien defektien kehittymiseen. Kaikissa tapauksissa on ennen hoitoa varmistettava siitä, että säteilyn aiheuttamat riskit ovat pienemmät kuin itse taudin aiheuttama riski.

Koska Zevalinia käytetään rituksimabilla annetun esihoidon jälkeen (lisätietoja, ks. kohta 4.2), katso myös rituksimabin valmisteyhteenveto.

Zevalinin yleinen turvallisuusprofiili rituksimabilla annetun esihoidon jälkeen perustuu uusiutuvaa tai refraktorista matala-asteista, follikulaarista tai muuntunutta B-solu non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalla 349 potilaalla suoritettuun viiteen kliiniseen tutkimukseen, Zevalinia konsolidaationa ensilinjan remission induktion jälkeen saaneella 204 potilaalla suoritettuun tutkimukseen sekä markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan.

Zevalin-hoitoa saavilla potilailla yleisimmin todetut haittavaikutukset rituksimabilla annetun esihoidon jälkeen ovat trombosytopenia, leukosytopenia, neutropenia, anemia, infektiot, kuume, pahoinvointi, heikkous, jäykkyys, petekiat ja väsymys.

Zevalin-hoitoa saavilla potilailla todetut vakavimmat haittavaikutukset rituksimabilla annetun esihoidon jälkeen ovat:

- vakavat ja pitkittyneet sytopeniat (ks. myös ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”)
- infektiot
- trombosytopenian aikainen verenvuoto
- vakavat mukokutaaniset oireet (ks. myös ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”)
- myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloidinen leukemia

Seuraavien haittavaikutusten yhteydessä on raportoitu kuolemaan johtaneita tapauksia. Nämä raportit on saatu joko kliinisistä tutkimuksista tai markkinoille tulon jälkeen saadusta kokemuksesta.

- infektio
- sepsis
- keuhkokuume
- myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloidinen leukemia
- anemia
- pansytopenia
- trombosytopenian aikainen verenvuoto
- trombosytopenian aikainen kallonsisäinen verenvuoto
- mukokutaaniset reaktiot, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Seuraavassa taulukossa esitetään niiden haittavaikutusten esiintyvyys, joiden vähintään mahdollisesti katsottiin liittyvän Zevalin-hoitoon rituksimabilla annetun esihoidon jälkeen. Nämä haittavaikutukset perustuvat uusiutuvaa tai refraktorista matala-asteista, follikulaarista tai muuntunutta B-solu non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalla 349 potilaalla suoritettuun viiteen kliiniseen tutkimukseen. Lisäksi **:lla merkittyjä haittavaikutuksia todettiin Zevalinia konsolidaationa ensilinjan remission induktion jälkeen saaneella 204 potilaalla. Ainoastaan markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa todetut haittavaikutukset sekä ne, joiden esiintyvyyttä ei voitu arvioida, on luetteloitu kohdassa ”Tuntematon”.

Alla mainitut haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden ja elinjärjestelmän (MedDRA) mukaan.

Esiintyvyydet on ryhmitelty seuraavien käytäntöjen mukaisesti:

(hyvin yleinen $\geq 1/10$, yleinen $\geq 1/100 - < 1/10$, melko harvinainen $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$, harvinainen: $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$, hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kliinissä tutkimuksissa tai markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa raportoidut haittavaikutukset rituksimabilla annetun esihoidon jälkeen Zevalin-hoitoa saaneilla potilailla

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Infektio*	Sepsis*, keuhkokuume*, virtsatieinfektio, suun kandidiaasi			
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Kasvainkipu, myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia*, **		Meningeooma	
Veri ja imukudos	Trombosytope nia, leukosytopenia , neutropenia, anemia*	Kuumeinen neutropenia, pansytopenia*, lymfosytopenia			
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysoireyhtymä			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus			
Psykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus, unettomuus			
Hermosto		Heitehuimaus, päänsärky			
Sydän			Takykardia		
Verisuonisto	Petekia**	Trombosytopenian aikainen verenvuoto*, hypertensio**, hypotensio**		Trombosytopenian aikainen kallonsisäinen verenvuoto*	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, nuha			
Ruoansulatuselimi- mistö	Pahoinvointi	Oksentelu, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, kurkun ärsytys, ummetus			
Sukupuolielimet ja rinnat		Kuukautisten poisjäänti**			
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina, ihottuma			Mukokutaaniset reaktiot (ml. Stevens-Johnsonin oireyhtymä)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu,			

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
		niskakipu			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia, pyreksia, jäykkyys, uupumus**	Kipu, flunssankaltaiset oireet, huonovointisuus, perifeerinen turvotus, lisääntynyt hikoilu			Ekstravasaatio ja siitä aiheutuvat infuusiopaikan reaktiot, lymfoomaa ympäröivän kudoksen vauriot ja lymfooman turvotuksesta johtuvat komplikaatiot
<p>* Oireen johtaminen kuolemaan on havaittu ** Todettiin Zevalinia konsolidaationa ensilinjan remission induktion jälkeen saaneella 204 potilaalla</p>					

Tietyn reaktion sekä sen synonyymien ja siihen liittyvien oireiden kuvauksessa on käytetty parhaiten sopivaa MedDRA-termiä.

- Veri ja imukudos
Hematologista toksisuutta on havaittu esiintyneen hyvin yleisesti kliinisissä tutkimuksissa, ja se on annosta rajoittava tekijä (ks. myös kohta ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”). Alimmat trombosyytti- ja granulosityttiarvot havaittiin keskimäärin 60 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa indikaationa oli uusiutunut tai refraktorinen NHL, 3. ja 4. asteen trombosytopenia korjaantui keskimäärin 13–21 päivässä, ja 3. ja 4. asteen neutropenia vastaavasti 8–14 päivässä. Kun Zevalinia annettiin konsolidaationa ensilinjan remission induktion jälkeen, 3. ja 4. asteen trombosytopenia korjaantui keskimäärin 20–35 päivässä, ja 3. ja 4. asteen neutropenia vastaavasti 20–28 päivässä.
- Infektiot
 - Tiedot uusiutuvaa tai refraktorista matala-asteista, follikulaarista lymfoomaa tai muuntunutta non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalla 349 potilaalla suoritetusta viidestä kliinisestä tutkimuksesta:
Ensimmäisten 13 viikon aikana Zevalin-hoidon jälkeen potilailla esiintyi hyvin yleisesti infektioita. 3. ja 4. asteen infektioita ilmoitettiin esiintyneen yleisesti. Seuranta-aikana infektioita ilmeni yleisesti. Näistä 3. asteen infektiot olivat yleisiä ja 4. asteen infektiot epätavallisia.
 - Tiedot Zevalinia konsolidaationa ensilinjan remission induktion jälkeen saaneesta 204 potilaasta:
Infektioita todettiin hyvin yleisesti.
Infektiot voivat olla bakteeri-, sieni- tai virusperäisiä, ja niihin saattaa liittyä latenttien virusinfektioiden reaktivaatio.
- Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Ekstravasaatiotapauksista ja niitä seuraavista infuusiokohdan reaktioista, kuten dermatiitista, ihon hilseilystä ja haavaumista, on raportoitu.
Zevalin-valmisteseen liittyvä säteily voi aiheuttaa vaurioita lymfoomaa ympäröivälle kudokselle ja aiheuttaa lymfooman turvotuksesta johtuvia komplikaatioita.
- Immuunijärjestelmä
Tiedot uusiutuvaa tai refraktorista matala-asteista, follikulaarista lymfoomaa tai muuntunutta non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavalla 349 potilaalla suoritetusta viidestä kliinisestä tutkimuksesta:

Zevalin-liuoksen annon jälkeen on yleisesti todettu yliherkkyysoireita. Vakavia (3./4. asteen) yliherkkyysoireita anafylaksia mukaan lukien esiintyy alle yhdellä prosentilla niistä potilaista (ks. myös kohta ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”).

- Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)
 - Sekundaariset maligniteetit

Refraktorinen tai uusiutunut NHL:

Myelodysplastista oireyhtymää (MDS) / akuuttia myeloidista leukemiaa (AML) on ilmoitettu esiintyneen yhdellätoista 211:stä uusiutunutta tai refraktorista NHL:ää sairastavasta potilaasta, joille annettiin Zevalin-hoitoa yhteensä neljässä tutkimuksessa.

Konsolidaatiohoito

Noin 7,5 vuoden jälkeen tehdyn lopullisen analyysin mukaan tutkimuksessa, jossa tutkittiin Zevalin-konsolidaation tehoa ja turvallisuutta pitkälle edennyttä follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, joilla oli saatu hoitovaste ensilinjan kemoterapiassa (tutkimus 4, kohta 5.1), Y-90 Zevalinia ensilinjan kemoterapiassa saaneista 204 potilaasta 26:lle (12,7 %) Zevalin ryhmän potilaalle kehittyi uusi primaarinen maligniteetti, kun vastaava lukumäärä verrokkiryhmässä oli 14 potilasta (6,8 %). Seitsemällä potilaalla (3,4 %, 7/204) diagnosoitiin myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) / akuutti myeloidinen leukemia (AML) Zevalinin annon jälkeen verrattuna verrokkiryhmän yhteen potilaaseen (0,5 %, 1/205) mediaaniseuranta-ajan ollessa 7,3 vuotta. Kuolemantapauksia uusien primaaristen pahanlaatuisuuksien seurauksena ilmeni 8 (3,9 %) potilaalla Zevalinia saaneiden ryhmässä verrattuna 3 potilaaseen (1,5 %) verrokkiryhmässä. Viisi potilasta (2,5 %) Zevalin-hoitoryhmässä kuoli MDS/AML:n aiheuttamasta syystä, kun taas verrokkiryhmässä kuolemantapauksia ei ollut lainkaan.

Sekundaarisen myelodysplasian tai leukemian kehittymisen riski alkyloivien aineiden käytön jälkeen tunnetaan hyvin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu jopa 19,2 MBq/kg:n suuruisia annoksia Zevalin-liuosta. Näiden yliannostusten yhteydessä havaittiin odotettavissa olevaa hematologista toksisuutta 3. ja 4. aste mukaan lukien. Potilaat toipuivat näistä myrkytysoireista, eikä yliannostus aiheuttanut vakavia tai kuolemaan johtavia seurauksia.

[⁹⁰Y]-merkitylle Zevalin-liuokselle ei ole spesifistä antidoottia. Hoitona on Zevalin-valmisteen annon keskeyttäminen ja tukihoido, johon voi liittyä kasvutekijöiden antaminen. Mikäli mahdollista, tulee hematologisen toksisuuden hoitamiseksi potilaalle antaa autologinen kantasolusiirto.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Useat terapeuttiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, ATC-koodi: V10XX02

Vaikutusmekanismi

Ibritumomabitiuksetaani on rekombinantti hiiren IgG₁ kappa monoklonaalinen vasta-aine, joka on spesifinen B-solun antigeenille CD20. Ibritumomabitiuksetaani sitoutuu CD20-antigeeniin, jota esiintyy malignien ja normaalien B-lymfosyyttien pinnalla. B-solun kypsymisen aikana CD20-antigeenia esiintyy aluksi välivaiheen B-lymfoblasteissa (pre-B-solu), ja se häviää kypsymisen loppuvaiheessa B-solun muuttuessa plasmakloluksi. CD20-antigeeni ei irtoa solun pinnalta eikä sisäisty vasta-aineen sitoutuessa.

[⁹⁰Y]-merkitty ibritumomabitiuksetaani sitoutuu spesifisesti CD20-ekspressoiviin B-soluihin, pahanlaatuiset solut mukaan lukien. Yttrium-90-isotooppi lähettää puhdasta beetasäteilyä, ja sen keskimääräinen kantomatka on noin 5 mm, minkä johdosta se pystyy tuhoamaan sekä kohdesolut että niitä lähellä olevat solut.

Konjugoituneen vasta-aineen näennäinen affiniteettivakio CD20-antigeeniin on noin 17 nM. Sitoutuminen on hyvin spesifistä eikä ristireaktiivisuutta muiden leukosyyttien tai muuntyyppisen ihmiskudoksen kanssa ole.

Esihoito rituksimabilla on tarpeen B-solujen tuhoamiseksi verenkierrosta niin, että [⁹⁰Y]-merkityn ibritumomabitiuksetaaniin radioaktiivisuus kohdistuu spesifisesti lymfooman B-soluihin. Yhdistelmähoidossa käytettävät rituksimabiannokset ovat pienempiä kuin monoterapiassa käytettävät annokset.

Farmakodynaamiset vaikutukset

[⁹⁰Y]-merkityllä Zevalin-liuoksella toteutettu hoito johtaa myös normaalien CD20+ B-solujen vajeeseen. Farmakodynaamiset tutkimukset osoittivat, että kyseessä on lyhytaikainen vaikutus. Normaalien B-solujen toipuminen alkoi 6 kuukauden sisällä ja keskimäärin B-solumäärät olivat normaaliarvoissa 9 kuukauden sisällä hoidon jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Zevalin-hoidon turvallisuus ja teho on määritetty kahdessa monikeskustutkimuksessa, joissa oli yhteensä 197 potilasta. Zevalin-hoito toteutettiin kaksivaiheisena (ks. kohta 4.2.). Modifioitujen Zevalin-hoidon tehoa ja turvallisuutta tutkittiin edelleen pienempää [⁹⁰Y]-merkityn ibritumomabitiuksetaaniin annosta käyttäen kolmannessa tutkimuksessa, jossa oli yhteensä 30 potilasta, joilla oli lievä trombosytopenia (verihiutaleiden määrä 100 000–149 000 solua/mm³).

Tutkimus 1 oli yksihaarainen tutkimus 54 potilaalla, joilla oli uusiutunut, rituksimabihoitoresistentti follikuläärinen lymfooma. Potilaiden katsottiin olevat hoitoresistenttejä, jos heille edellisellä kerralla annettu rituksimabihoito ei aikaansaanut täydellistä tai osittaista vastetta, tai jos aika taudin etenemiseen oli alle 6 kuukautta. Tutkimuksen ensisijainen tehokriteeri oli IWRC:n (the International Workshop Response Criteria) mukainen kokonaisvaste (overall response rate, ORR). Toissijaiset tehokriteerit olivat aika taudin etenemiseen (time to disease progression, TTP) ja vasteen kesto (duration of response, DR). Myöhemmissä analyysissä, jossa verrattiin Zevalin-hoidon aikaansaamaa objektiivista vastetta viimeisimmän rituksimabihoiton vasteeseen, Zevalin-hoitoa seuranneen vasteen mediaanikesto oli 6 kuukautta ja rituksimabihoitoa seuranneen vasteen mediaanikesto 4 kuukautta. Taulukossa 1 on yhteenveto tämän tutkimuksen tehoa koskevista tiedoista.

Tutkimus 2 oli satunnaistettu, kontrolloitu, monikeskustutkimus, jossa verrattiin Zevalin-hoitoa rituksimabihoitoon. Tutkimuksessa oli 143 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet rituksimabihoitoa

ja joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti matala-asteinen tai follikulaarinen non-Hodgkin-lymfooma (NHL), tai transformoitunut B-solu NHL. Yhteensä 73 potilasta sai Zevalin-hoitoa, ja 70 potilasta sai rituksimabia laskimonsisäisenä infuusiona 375 mg/m² kerran viikossa 4 viikon ajan. Tutkimuksen ensisijainen tehokriteeri oli kokonaisvaste IWRC:n mukaisesti (ks. taulukko 2). Kokonaisvasteprosentti oli Zevalin-hoitoa saaneilla potilailla merkitsevästi suurempi kuin rituksimabihoitoryhmässä (80 % ja 56 %; p=0,002). Toissijaisten tehokriteerien (vasteen kesto ja aika taudin etenemiseen) osalta eri ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja.

Taulukko 2. Yhteenvedo tehotiedoista uusiutuvaa tai refraktorista matala-asteista tai follikulaarista non-Hodgkin-lymfoomaa (NHL) tai muuntuneen B-solu NHL:aa sairastavilla potilailla

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
	Zevalin-hoito-ohjelma N=54	Zevalin-hoito-ohjelma N=73	Rituksimabi N=70	
Kokonaisvaste (%)	74	80	56	
Täydellinen vaste (%)	15	30	16	
CRu-prosentti ² (%)	0	4	4	
Vasteen kesto, mediaani ^{3,4} (kuukausia) [vaihteluväli ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]	
Aika taudin etenemiseen, mediaani ^{3,6} (kuukausia) [vaihteluväli ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]	

¹IWRC: International Workshop Response Criteria

²CRu: Vahvistamaton täydellinen vaste

³Arvioitu havaitulla alueella

⁴Vasteen kesto: aika vasteen havaitsemisesta taudin etenemiseen

⁵”+” tarkoittaa vastetta, joka jatkuu

⁶Aika taudin etenemiseen: Aika ensimmäisestä infuusiosta taudin etenemiseen.

Tutkimus 3 oli yksihaarainen tutkimus 30 potilaalla, joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti matala-asteinen, follikulaarinen tai transformoitunut B-solu NHL, ja joilla oli lievä trombosytopenia (verihiutalemäärä 100 000–149 000 solua/mm³). Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joiden luuytimeistä yli 25 % oli lymfoomasolujen infiltroimaa ja/tai joiden luuytimen määrä oli vähentynyt. Potilailla katsottiin olevan vähentynyt luuytimen määrä, jos heillä oli jokin seuraavista: aiempi myeloablatiivinen hoito, johon kuului kantasolusiirto, aiempi sädehoito yli 25 %:iin aktiivisesta luuytimeistä, trombosyyttiarvo alle 100 000/mm³, tai neutrofiiliarvo alle 1 500/mm³. Tässä tutkimuksessa käytettiin modifioitua Zevalin-hoitoa käyttämällä alhaisempaa [⁹⁰Y]-merkityn Zevalin-liuoksen aktiivisuutta painokiloa kohden (11 MBq/kg). Tutkimuksessa havaittiin objektiivinen, pitkäaikainen kliininen vaste [kokonaisvaste 67 % (95 % CI: 48-85 %), vasteen keston mediaani 11,8 kuukautta (vaihteluväli 4-17 kuukautta)] ja suurempi hematologisen toksisuuden ilmaantuvuus (ks. kohta 4.8) kuin tutkimuksissa 1 ja 2.

Tutkimuksessa 4 tutkittiin Zevalin-konsolidaation tehoa ja turvallisuutta pitkälle edistynyttä follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka reagoivat ensilinjan kemoterapiaan. Tärkeimmät sisällyttämiskriteerit olivat: CD20+ 1. tai 2. asteen follikulaarinen lymfooma; levinneisyysaste III tai IV diagnosoitaessa; normaalit verisoluarvot; < 25 % luuytimeistä infiltroitunut; ikä ≥ 18-vuotta; ja täydellinen vaste (CR/CRu) tai osittainen vaste (PR) ensilinjan kemoterapian jälkeen lääkärintarkastuksella, tietokonetomografialla ja luuydinbiopsialla varmennettuna. Induktiohoidon päätyttyä potilaat

satunnaistettiin saamaan joko Zevalinia (250 mg/m² rituksimabia päivänä -7 ja päivänä 0 ja sen jälkeen päivänä 0 Zevalinia 15 MBq/kg; maksimiannos 1 200 MBq; [n=208]) tai ei muuta hoitoa (kontrolli; n=206). Induktiohoitoihin sisältyi CVP n=106, CHOP (-kaltaisia) n=188, fludarabiiniyhdistelmiä n=22, klorambusiilia n=39 ja rituksimabikemoterapiayhdistelmiä n=59. Mediaaniaika ilman taudin etenemistä (PFS) laskettiin seuranta-ajalta, jonka mediaani on 2,9 vuotta. Mediaaniaika ilman taudin etenemistä (PFS) piteni 13,5 kuukaudesta (kontrolli) 37 kuukauteen (Zevalin; p<0,0001; HR 0,465). Induktion jälkeen osittaisen vasteen (PR) tai täydellisen vasteen (CR) potilasryhmissä mediaaniaika ilman taudin etenemistä oli 6,3 ja 29,7 kuukautta (p<0,0001; HR 0,304) sekä 29,9 ja 54,6 kuukautta (p=0,015; HR 0,613). Zevalin-konsolidaation jälkeen 77 % osittaisen vasteen potilaista (PR) saavutti täydellisen vasteen (CR) induktiohoidon jälkeen. Potilailla, joiden vaste muuttui Zevalinin jälkeen osittaisesta vasteesta (PR) täydelliseen vasteeseen (CR), oli huomattavasti pidempi mediaaniaika ilman taudin etenemistä (986 päivää) verrattuna potilaisiin, joiden vaste pysyi osittaisena (PR) (mediaaniaika ilman taudin etenemistä 460 päivää, p=0,0004)._Kaiken kaikkiaan 87 % potilaista saavutti täydellisen vasteen (CR(u)); näistä 76 % täydellisen vasteen (CR) ja 11 % vahvistamattoman täydellisen vasteen (CR(u)).

5.2 Farmakokinetiikka

Ibritumomabitiuksetaanin puoliintumisaika seerumissa oli keskimäärin 28 tuntia potilailla, joille annettiin ensin 250 mg/m² rituksimabia ja sen jälkeen 15 MBq/kg [⁹⁰Y]-merkittyä Zevalin-liuosta laskimonsisäisenä injektiona.

Koska [⁹⁰Y] muodostaa stabiilin kompleksin ibritumomabitiuksetaanin kanssa, radioisotoopin jakautuminen elimistössä noudattaa vasta-aineen jakautumista. [⁹⁰Y]-isotoopin lähettämä beetasäteily ulottuu 5 mm säteelle isotoopista.

Kliinisissä tutkimuksissa [⁹⁰Y]-merkitty Zevalin hoito rituksimabiesihoidon jälkeen johtaa merkittävään säteilyyn kiveksissä. Säteilyannosta munasarjoissa ei ole määritetty. On olemassa riski, että [⁹⁰Y]-merkitty Zevalin hoito rituksimabiesihoidon jälkeen voi aiheuttaa toksisia muutoksia miesten ja naisten sukupuolielimiin (ks. kohta 4.4 ja 4.6).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen tai toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Arviot ihmiseen kohdistuvasta säteilyannoksesta perustuvat hiirillä tehtyihin biodistributiotutkimuksiin, joissa käytettiin [⁹⁰Y]- ja [¹¹¹In]-merkittyä ibritumomabitiuksetaania. Näiden arvioiden mukaan ihmisen normaalikudokseen kohdistuva säteilyannos on hyväksyttävällä tasolla sekä luustoon ja selkäyttimeen kohdistuva säteily rajoittunutta. Linkittäjäkelaattitiuksetaani muodostaa pysyvän kompleksin yttrium-90- ja indium-111-isotooppien kanssa, ja radiolyysiin perustuvaa hajoamista ei juuri ole odotettavissa.

Kerta- ja toistuvaisannostutkimukset makakiapinalla, joissa käytettiin ei-radioaktiivista yhdistettä, eivät viitanneet mihinkään muuhun riskiin kuin odotettavissa olevaan B-soluvajeeseen, joka johtuu ibritumomabitiuksetaanin käytöstä yksinään tai rituksimabiin yhdistettynä. Zevalin-valmisteen mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Koska radioaktiivinen merkkiaine altistaa ionisoivalle säteilylle, mutageenisten ja karsinogeenisten vaikutusten mahdollisuus on otettava huomioon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ibritumomabitiuksetaaniliuos:

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Natriumasetaattiliuos:

Natriumasetaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Puskuriliuos:

Dinatriumfosfaattidodekahydraatti
Ihmisen albumiini-infuusioneste
Kloorivetyhappo, laimennettu (pH:n säätämiseen)
Penteettihappo
Kaliumkloridi
Kaliumdivetyfosfaatti
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 12.

Zevalin-liuoksen ja siirtolaitteiden välillä ei ole todettu yhteensopimattomuutta.

6.3 Kesto aika

66 kuukautta.

Radioaktiivisesti merkitty valmiste suositellaan käytettäväksi heti valmistuksen jälkeen. Sen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 8 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullot alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Radioaktiivisten lääkkeiden säilyttämisessä tulee noudattaa radioaktiivisia aineita koskevia kansallisia määräyksiä.

Radioaktiiviseksi merkityn lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Zevalin on valmisteyhdistelmä yttrium-90:llä radioaktiivisesti merkittävän ibritumomabitiuksetaanin valmistusta varten.

Zevalin-valmisteyhdistelmäpakkaus sisältää 1 jokaista seuraavassa mainittua:

Ibritumomabitiuksetaani-injektiopullo: 2 ml liuosta sisältävä lasinen tyyppin I injektiopullo, jossa on kumitulppa (Teflon-pinnoitettua bromobutyylä)

Natriumasetaatti-injektiopullo: 2 ml liuosta sisältävä lasinen tyyppin I injektiopullo, jossa on kumitulppa (Teflon-pinnoitettua bromobutyylä)

Puskuri-injektiopullo: 10 ml liuosta sisältävä lasinen tyyppin I injektiopullo, jossa on kumitulppa (Teflon-pinnoitettua bromobutyylä)

Injektiopullo reaktiota varten: lasinen tyyppin I injektiopullo, jossa on kumitulppa (Teflon-pinnoitettua bromobutyylä)

Yksi valmisteyhdistelmäpakkaus

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleinen varoitus

Radiofarmaseuttisia valmisteita saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa vain valtuutetut henkilöt tätä tarkoitusta varten varatuissa kliinisissä tiloissa. Näiden lääkevalmisteiden vastaanotto, säilytys, käyttö, siirtäminen ja hävittäminen ovat toimivaltaisen virallisen järjestön säännösten ja/tai asianmukaisten toimilupien alaisia.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on saatettava käyttövalmiiksi säteilyturvallisuutta ja lääkevalmisteiden laatua koskevien vaatimusten mukaisesti. Asianmukaisia aseptisia varotoimenpiteitä on noudatettava.

Valmisteyhdistelmän sisältö on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan yttrium-90:llä radioaktiivisesti merkittävän ibritumomabitiuksetaanin valmistusta varten, eikä sisältöä saa antaa potilaalle ilman edeltäviä valmistavia toimenpiteitä.

Ohjeet lääkevalmisteen ennen käyttöön ottoon kuuluvasta valmistelusta, ks. kohta 12.

Jos pakkaukset vaurioituvat millään lailla tämän valmisteen käyttövalmiiksi saattamisen aikana, valmistetta ei saa käyttää.

Annon yhteydessä suoritettavissa toimenpiteissä on noudatettava huolellisuutta niin, että lääkevalmisteen kontaminoitumisen riski ja käyttäjien säteilyriski on minimaalinen. Riittävä suojautuminen on pakollista.

Valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivinen ennen käyttööottoon kuuluvaa valmistelua. Yttrium-90:n lisäämisen jälkeen on kuitenkin ylläpidettävä riittävää suojausta lopulliselta valmisteelta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kontaminoituneet materiaalit on hävitettävä radioaktiivisena jätteenä kansallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ceft Biopharma s.r.o.
Trtinova 260/1
Cakovice, 196 00 Praha 9
Tshekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/03/264/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 16.1.2004

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 16 tammikuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11. DOSIMETRIA

Yttrium-90 hajoaa emittoimalla korkeaenergisää beetahiukkasia. Sen fysikaalinen puoliintumisaika on 64,1 tuntia (2,67 vuorokautta). Radioaktiivinen hajoamistuote on pysyvä zirkonium-90. Yttrium-90:n lähettämän beetasäteily (χ_{90}):n kantomatka kudoksessa on 5 mm.

Arviot absorboidun säteilyannoksen suuruudesta tehtiin kvantitatiivisen kuvantamisen avulla käyttämällä gammasäteilyä lähettävää [¹¹¹In]-merkittyä Zevalin-liuosta, verinäytteen ottoa ja MIRDOSE3-ohjelmaa. [¹¹¹In]-merkitty Zevalin-annos annettiin aina heti rituksimabi-infusion (250 mg/m²) jälkeen, minkä tarkoituksena oli poistaa CD20+ solut verenkierrosta ja optimoida Zevalin-liuoksen jakautuminen elimistössä. [¹¹¹In]-merkityn Zevalin-liuoksen annon jälkeen tehtiin kokovartalokartoitus kahdeksana ajankohtana sekä edestä että takaa. Verinäytteitä, joiden avulla laskettiin aineen pysyminen luuytimessä, otettiin kahdeksana ajankohtana.

[⁹⁰Y]-merkityn Zevalin-liuoksen 15 MBq:n ja 11 MBq:n aktiivisuuksien iv-annon jälkeen eri elimiin kohdistuvat säteilyannokset on laskettu Medical Internal Radiation Dosimetryn (MIRD) mukaan (Taulukko 3) [¹¹¹In]-merkityllä Zevalin-liuoksella tehdyistä dosimetriatutkimuksista saatujen arvojen perusteella. Normaalielimiin imeytyneet säteilyannokset olivat tuntuvasti alle tiedossa olevan turvallisuuden ylärajan. Yksittäisten potilaiden dosimetriatulosten perusteella [⁹⁰Y]-merkityn Zevalin-liuoksen ei katsota olevan toksinen.

Taulukko 3: Arvioidut imeytyneet säteilyannokset [⁹⁰Y]-merkityn Zevalin-liuoksen annon jälkeen.		
Elin	[⁹⁰Y]-merkitty Zevalin mGy/MBq	
	Mediaani	Vaihteluväli
Perna ¹	9,4	1,8-20,0
Maksa ¹	4,8	2,9-8,1
Paksusuolen alaosan seinämä ¹	4,7	3,1-8,2
Paksusuolen yläosan seinämä ¹	3,6	2,0-6,7
Sydämen seinämä ¹	2,9	1,5-3,2
Keuhkot ¹	2,0	1,2-3,4
Kivekset ¹	1,5	1,0-4,3
Ohutsuoli ¹	1,4	0,8-2,1
Punainen luuydin ²	1,3	0,6-1,8
Virtsarakon seinämä ³	0,9	0,7-1,3
Luun pinnat ²	0,9	0,5-1,2
Munasarjat ³	0,4	0,3-0,5
Kohtu ³	0,4	0,3-0,5
Lisämunuaiset ³	0,3	0,2-0,5
Aivot ³	0,3	0,2-0,5
Rinnat ³	0,3	0,2-0,5
Sappirakon seinämä ³	0,3	0,2-0,5
Lihask ³	0,3	0,2-0,5
Haima ³	0,3	0,2-0,5
Iho ³	0,3	0,2-0,5
Mahalaukku ³	0,3	0,2-0,5
Kateenkorva ³	0,3	0,2-0,5
Kilpirauhanen ³	0,3	0,2-0,5
Munuaiset ¹	0,1	0,0-0,3
Koko keho ³	0,5	0,4-0,7

¹ Kiinnostava elinjärjestelmä

² Kiinnostava ristiluualue

³ Kiinnostava koko kehon alue

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Lue nämä ohjeet, ennen kuin aloitat Zevalin-liuoksen valmistamisen.

Noudata asianmukaista aseptista tekniikkaa ja radioaktiivisten aineiden käyttöä koskevia varotoimia.

Käytä vesitiiviitä käsineitä [⁹⁰Y]-merkityn Zevalin-liuoksen valmistamisessa ja radiokemiallisen sitoutumisen määrittämisessä.

Säteilysuojelussa on otettava huomioon kansallisten viranomaisten määräykset, sillä radioaktiivisen lääkevalmisteen annostelu aiheuttaa ulkoisen säteilyvaaran ihmisille, jotka joutuvat tekemisiin potilaan eritteiden (virtsa, oksennus) kanssa.

Yttrium-90:n ominaisuudet

- Käytettävän yttrium-90:n tulisi täyttää alla olevat laatuvaatimukset:

Radioaktiivisuus käyttöhetkellä	1,67 - 3,34 GBq/ml
Vapautuva kokonaisaktiivisuus käyttöhetkellä	≥ 1,48 GBq/ml vastaten 0,44–0,89 ml yttrium-90-liuosta
HCl-pitoisuus	0,035 - 0,045 M
Kloorin toteaminen	Positiivinen
Yttriumin toteaminen	Positiivinen
Yttrium-90-kloridiliuoksen radiokemiallinen puhtaus	vapaan ionisen yttrium-90:n määrä ≥ 95 %
Bakteerindotoksiinit	≤ 150 EU/ml
Steriiliys	Ei kasvua
Radionuklidin puhtaus strontium-90-pitoisuus	≤ 0,74 MBq strontium-90 / 37 GBq yttrium-90
Metalliepäpuhtaudet	
Metallit, yhteensä*	≤ 50 ppm
Yksittäiset metallit*	≤ 10 ppm kutakin

* Tutkittavat metallit määritetään spesifisen valmistusprosessin mukaan. Metallien määrä voidaan tutkia joko prosessivalidoinnin avulla tai eräanalyysitein.

- Sopivuuden arvioinnissa mahdollisesti vaadittavat lisätestit:

Prosessispesifiset epäpuhtaudet

Orgaanisen hiilen kokonaismäärä (esim. orgaaniset kelaatit)	Alle määritysrajan*
Prosessijäämät (esim. ammoniakki, nitraatti)	Alle määritysrajan*
Kaikki alfaepäpuhtaudet yhteensä	Alle määritysrajan*
Kaikki muut beetaepäpuhtaudet yhteensä (ei strontium-90)	Alle määritysrajan*
Kaikki gammaepäpuhtaudet yhteensä	Alle määritysrajan*

* Tulee tutkia eräanalyysitein tai prosessivalidoinnin avulla, jos pitoisuus on yli raja-arvon

Zevalin-liuoksen merkitseminen yttrium-90-isotoopilla

[⁹⁰Y]-merkityn Zevalin-liuoksen valmistuksessa tulee käyttää yllä mainitun laatuista steriiliä, pyrogeenitonta yttrium-90-kloridia.

Ennen isotooppimerkitsemistä Zevalin-valmisteyhdistelmä otetaan huoneenlämpöön +25 °C.

Puhdista kaikkien valmisteyhdistelmässä olevien injektiopullojen ja yttrium-90-kloridi-injektiopullon kumitulpat alkoholipyyhkeellä ja anna niiden kuivua.

Pane valmisteyhdistelmän tyhjä 10 ml:n reaktioinjektiopullo sopivaan annostelusuojaan (lyijyvaippainen muovisäiliö).

Vaihe 1: Siirrä natriumasetaattiliuos tyhjään 10 ml:n reaktioinjektiopulloon

Siirrä natriumasetaattiliuos reaktioinjektiopulloon 1 ml:n steriilillä ruiskulla. Lisättävän natriumasetaattiliuoksen määrä on 1,2-kertainen verrattuna yttrium-90-kloridin määrään, joka siirretään injektiopulloon vaiheessa 2.

Vaihe 2: Siirrä yttrium-90-kloridi reaktioinjektiopulloon

Siirrä aseptisesti 1 500 MBq yttrium-90-kloridia 1 ml:n steriilillä ruiskulla reaktioinjektiopulloon, joka sisältää 1. vaiheessa sinne siirrettyä natriumasetaattiliuosta. Sekoita liuokset hyvin siten, että koko reaktioinjektiopullon sisäpinta peittyy. Sekoita pyörittämällä pulloa molempiin suuntiin. Älä vaahdota liuosta äläkä ravista pulloa.

Vaihe 3: Siirrä ibritumomabitiuksetaaniliuos reaktioinjektiopulloon

Siirrä 1,3 ml ibritumomabitiuksetaaniliuosta reaktioinjektiopulloon 2-3 ml:n steriilillä ruiskulla. Sekoita liuokset hyvin siten, että reaktioinjektiopullon koko sisäpinta peittyy. Sekoita pyörittämällä pulloa molempiin suuntiin. Älä vaahdota liuosta äläkä ravista pulloa.

Inkuboi yttrium-90-kloridi-asetatti-ibritumomabitiuksetaaniliuosta huoneenlämmössä viisi minuuttia. Jos merkitseminen kestää yli kuusi tai alle neljä minuuttia, isotoopin sitoutuminen ei ole täydellistä.

Vaihe 4: Lisää puskuriliuos reaktioinjektiopulloon

Vedä puskuriliuosta 10 ml:n ruiskuun kookkaalla (18 - 20 G) neulalla niin paljon, että käyttövalmiin liuoksen kokonaistilavuudeksi tulee 10 ml.

Viiden minuutin inkuboinnin jälkeen vedä reaktioinjektiopullosta lisättävää puskuriliuosta vastaava määrä ilmaa, jotta pullon paine säilyy normaalina, ja lisää välittömästi sen jälkeen puskuriliuos varovasti reaktioinjektiopulloon sen sisäkylkeä pitkin ja lopeta inkubointi. Älä vaahdota liuosta äläkä sekoita tai ravista pulloa.

Vaihe 5: Määritä [⁹⁰Y]-merkityn Zevalin-liuoksen spesifinen radioaktiivisuus

Radioaktiivisesti merkityn valmisteen radiokemiallinen puhtaus on riittävä niin kauan, kun yli 95 % yttrium-90:stä on sitoutuneena monoklonaaliseen vasta-aineeseen.

Ennen kuin käyttövalmista [⁹⁰Y]-merkittyä Zevalin-liuosta annetaan potilaalle, tulee liuoksen radiokemiallinen puhtaus tutkia kohdan jäljempänä olevien ohjeiden mukaisesti.

Varoitus: Suurin potilaalle annettava annos saa olla enintään 1 200 MBq.

Isotoopilla merkityn valmisteen radiokemiallisen puhtauden määrittäminen

Isotoopin prosentuaalinen sitoutuminen monoklonaaliseen vasta-aineeseen tutkitaan ohutlevykromatografialla (ITLC) seuraavasti:

Tarvittava materiaali, jota ei ole Zevalin-valmisteyhdistelmäpakkauksessa:

- kromatografiasäiliö
Liikkuva faasi: 0,9 % natriumkloridiliuos , joka ei sisällä bakteriostaattista ainetta
- Steriili 1 ml:n insuliiniruisku, jossa 25 - 26 G:n neula
- ITLC-liuskat (esim. ITLC TEC -kontrollikromatografialiuskat, Biodex, Shirley, New York, USA, tuotenro 150-772 tai vastaava, mitat noin 0,5–1 cm x 6 cm)
- Skintillaatiopullot
- LSC-liuos (Liquid scintillation cocktail; esim. Ultima Gold, catalog No. 6013329, Packard Instruments, USA, tai vastaava)

Analyysin suoritus:

1) Kaada säiliöön noin 0,8 ml natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %) ja varmista, ettei liuos yllä ITLC-liuskan 1,4 cm:n lähtöviivaan.

2) Laita 25–26 G neulalla varustetusta 1 ml:n insuliiniruiskusta tuleva pisara (7 -10 µl) [⁹⁰Y]-radioaktiivisesti merkittyä Zevalin-liuosta ITLC-liuskan lähtöviivalle. Merkitse näin kolme liuskaa, yksi liuska kerrallaan. [⁹⁰Y]-radioaktiivisesti merkitty Zevalin-liuos voidaan joutua laimentamaan (1:100) ennen kuin pisarat applikoidaan ITLC-liuskoille.

3) Pane ITLC-liuska säiliöön ja anna liuotinrintaman siirtyä 5,4 cm:n viivan ohi.

4) Poista ITLC-liuska säiliöstä ja leikkaa se kahtia 3,5 cm:n katkaisuviivan kohdalta. Pane liuskan puoliskot eri skintillaatiopulloihin, ja lisää niihin 5 ml LSC-seosta (esim. Ultima Gold, catalog No. 6013329, Packard Instruments, USA, tai vastaava). Mittaa kummankin injektiopullon säteily beetalaskimella tai asianmukaisella laskimella minuutin ajan (CPM), ja kirjaa taustaan suhteutetut nettotuikahdukset.

5) Laske keskimääräinen radiokemiallinen puhtaus (RCP) seuraavasti:

$$6) \text{ Keskimääräinen \% RCP} = \frac{\text{netto CPM/alapuolisko} \times 100}{\text{netto CPM/yläpuolisko} + \text{netto CPM/alapuolisko}}$$

7) Jos keskimääräinen radiokemiallinen puhtaus on alle 95 %, valmistetta ei saa antaa potilaalle.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Biogen IDEC, Inc.
14 Cambridge Center
Cambridge, MA 02142
USA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman version 1.1 mukaisen sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zevalin 1,6 mg/ml valmisteyhdistelmä radioaktiivista infuusionestettä varten
Ibritumomabitiuksetaani [⁹⁰Y]

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 3,2 mg ibritumomabitiuksetaania*, joka laimennetaan 2 ml liuosta (1,6 mg/ml)

*hiiren IgG₁ monoklonaalinen vasta-aine tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen solulinjoissa (CHO) ja konjugoitu MX-DTPA-kelaattiin

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ibritumomabitiuksetaaniliuos:

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Natriumasetaattiliuos:

Natriumasetaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Puskuriliuos:

Ihmisen albumiini-infuusioneste
Natriumkloridi
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti
Natriumhydroksidi
Kaliumdivetyfosfaatti
Kaliumkloridi
Penteettihappo
Kloorivetyhappo, laimennettu
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista infuusionestettä varten.

Yksi ibritumomabitiuksetaani-injektiopullo

2 ml natriumasetaattiliuosta

10 ml puskuriliuosta

Tyhjä injektiopullo reaktiota varten (10 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Radioaktiivista lääkevalmistetta saavat käsitellä vain ko. tehtävään valtuutetut henkilöt.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Radioaktiivisen merkitsemisen jälkeen on suositeltavaa käyttää liuos välittömästi. Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu olevan 8 tuntia 2°C-8°C lämpötilassa valolta suojattuna.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä injektiopullot alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
Kontaminoituneet materiaalit on hävitettävä radioaktiivisena jätteenä kansallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ceft Biopharma s.r.o.
Trtinova 260/1

Cakovice, 196 00 Praha 9
Tshekki

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/03/264/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
IBRITUMOMABITIUKSETAANILIUOSINJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zevalin 1,6 mg/ml valmisteyhdistelmä radioaktiivista infuusionestettä varten
Ibritumomabitiuksetaaniliuos
Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3,2 mg/2 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NATRIUMASETAATTI-INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zevalin 1,6 mg/ml valmisteyhdistelmä radioaktiivista infuusionestettä varten
Natriumasetaatiliuos
Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PUSKURILIUOSINJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zevalin 1,6 mg/ml valmisteyhdistelmä radioaktiivista infuusionestettä varten
Puskuriliuos
Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 ml

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
REAKTIOINJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zevalin 1,6 mg/ml valmisteyhdistelmä radioaktiivista infuusionestettä varten
Reaktioinjektiopullo
Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Tyhjä

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Zevalin 1,6 mg/ml -valmisteyhdistelmä radioaktiivista infuusionestettä varten Ibritumomabitiuksetaani [⁹⁰Y]

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zevalin-valmiste on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zevalin-valmistetta
3. Miten Zevalin-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zevalin-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. MITÄ ZEVALIN-VALMISTE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Tämä lääke on radiofarmaseuttinen valmiste vain hoitotarkoitukseen.

Zevalin on valmisteyhdistelmä vaikuttavan aineen ibritumomabitiuksetaanin [⁹⁰Y] valmistusta varten. Ibritumomabitiuksetaani on yttrium-90:llä [⁹⁰Y] radioaktiivisesti merkittävä monoklonaalinen vasta-aine. Zevalin kiinnittyy proteiineihin (CD20+) tiettyjen valkosolujen (B-solut) pinnalla ja tuhoaa ne säteilyllä.

Zevalin-valmistetta käytetään B-solu non-Hodgkin-lymfooman tiettyjä alaryhmiä (CD20+ kipua aiheuttamaton tai muuntunut B-solu NHL) sairastavien potilaiden hoitoon, jos toisella monoklonaalisella vasta-aineella, rituksimabilla, annettu esihoito ei ole vaikuttanut tai sen vaikutus on lakannut (refraktorinen tai uusiutunut sairaus).

Zevalin-valmistetta käytetään myös aiemmin hoitamattomilla follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla. Sitä käytetään **konsolidaatiohoitona** ensimmäisellä kemoterapialla saavutetun lymfoomasolujen määrän vähenemisen edistämiseksi (remissio).

Zevalin-valmisteen käyttöön liittyy altistuminen pienille määrille radioaktiivisuutta. Lääkäri ja radiologi ovat arvioineet, että radiofarmaseuttisesta toimenpiteestä sinulle koituva kliininen hyöty on suurempi kuin sen aiheuttama säteilyriski.

2. MITÄ SINUN ON TIEDETTÄVÄ, ENNEN KUIN SINULLE ANNETAAN ZEVALIN-VALMISTETTA

Sinulle ei saa antaa Zevalin-valmistetta:

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) jollekin seuraavista:

- ibrutumomabitiuksetaani, yttriumkloridi tai Zevalin-valmisteen jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6 ”Mitä Zevalin sisältää”).
- rituksimabi tai muut hiiriperäiset proteiinit.
- jos olet raskaana tai imetät (ks. myös kohta ”Raskaus ja imetys”).

Ole erityisen varovainen Zevalin-valmisteen suhteen:

Seuraavissa tapauksissa Zevalin-valmisteen käyttäminen ei ole suositeltavaa, sillä sen turvallisuutta ja tehoa ei ole määritetty:

- **yli neljännes** luuytimestäsi sisältää pahanlaatuisia soluja
- **jos olet aiemmin saanut sädehoitoa** yli neljännekseen luuytimestäsi
- **jos saat pelkästään Zevalinia ja verihutaleiden määrä on sinulla alle 100 000/mm³**
- **jos verihutaleiden määrä on sinulla alle 150 000/mm³ kemoterapian jälkeen**
- **jos valkosolujen määrä on sinulla alle 1 500/mm³**
- **jos sinulle on aiemmin tehty luuydin- tai kantasolusiirto.**

Jos sinua on hoidettu muilla (erityisesti hiiriperäisillä) **proteiineilla** ennen Zevalin-hoitoa, sinulla saattaa olla lisääntynyt riski saada allerginen reaktio. Tämän vuoksi sinulta mahdollisesti tutkitaan tietyt vasta-aineet.

Lisäksi Zevalin-valmistetta ei suositella sellaisten aivoihin ja/tai selkärankaan liittyvää non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavien potilaiden hoitoon, koska näitä potilaita ei ollut mukana kliinisiin tutkimuksiin.

Lapset

Zevalin-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, sillä valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä tutkittu heillä.

Vanhemmat potilaat

Tietoja käytöstä vanhemmilla (≥ 65 -vuotiailla) potilailla on vähän. Turvallisuudessa tai tehokkuudessa ei huomattu yleisiä eroja näiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Muut lääkevalmisteet ja Zevalin

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Lääkärin on erityisesti keskeytettävä hoito kasvutekijöillä, kuten filgrastimilla, kolme viikkoa ennen Zevalin-valmisteen antoa, ja kasvutekijöiden käyttöä saa jatkaa vasta kahden viikon kuluttua Zevalin-hoidon päätyttyä.

Jos sinulle annetaan Zevalin-valmistetta alle 4 kuukauden aikana vaikuttavaa ainetta fludarabiinia sisältävän kemoterapian jälkeen, verisolujen vähäisyyden riski saattaa olla sinulla korkeampi.

Jos sinulle on annettava rokote Zevalin-valmisteen käytön jälkeen, kerro lääkärille, että olet saanut Zevalin-valmistetta.

Raskaus ja imetys

Zevalin-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Lääkäri suorittaa raskaustestin ennen hoidon aloittamista. Miesten ja hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää Zevalin-hoidon aikana sekä yhden vuoden ajan hoidon jälkeen.

Zevalin-valmisteen aiheuttama ionisoiva säteily voi mahdollisesti vahingoittaa munasarjoja ja kiveksiä. Kysy lääkäriltä, miten tämä voi vaikuttaa sinuun, erityisesti jos suunnittelet lasten hankkimista tulevaisuudessa.

Naiset eivät saa imettää hoidon aikana eikä 12 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zevalin voi vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää työkaluja tai koneita, sillä huimaus on yleinen haittavaikutus. Ole varovainen, kunnes kuin olet varma, että valmisteella ei ole vaikutusta sinuun.

Zevalin sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste voi sisältää enintään 28 mg natriumia per annos radioaktiivisuudesta riippuen. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

3. MITEN ZEVALIN-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Radiofarmaseuttisten valmisteiden käyttöä, käsittelyä ja hävittämistä koskevat tiukat säännökset. Zevalin-valmistetta käytetään ainoastaan erityisissä valvotuissa tiloissa. Tätä valmistetta käsittelevät ja sen antavat sinulle vain sen turvalliseen käyttöön koulutetut ja pätevät henkilöt. Nämä henkilöt noudattavat huolellisuutta tämä valmisteiden turvallisessa käytössä ja kertovat sinulle suoritettavista toimenpiteistä.

Zevalin-annos riippuu painostasi, verihiiutaleittesi määrästä ja Zevalin-valmisteiden käyttötarkoituksesta (indikaatiosta). Suurin annos ei saa ylittää 1 200 MBq (megabecquerel - radioaktiivisuuden mittaussyksikkö).

Zevalin-valmistetta käytetään toisen lääkevalmisteiden kanssa, joka sisältää vaikuttavaa ainetta rituksimabia.

Sinulle annetaan yhteensä kolme infuusiota kahden sairaalakäynnin yhteydessä 7–9 vuorokauden välein.

- Päivänä 1 sinulle annetaan yksi rituksimabi-infuusio.
- Päivänä 7, 8 tai 9 sinulle annetaan yksi rituksimabi-infuusio, ja hieman sen jälkeen (4 tunnin kuluessa) yksi Zevalin-infuusio.

Suosittelut annos on:

Konsolidaatiohoitona follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille

- Tavanomainen annos on 15 MBq/kg.

Uusiutunutta tai refraktorista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavien, rituksimabiin reagoimattomien potilaiden hoitoon

- Tavanomainen annos on 11 tai 15 MBq/kg verihiiutaleittesi määrästä riippuen.

Zevalin-valmisteiden saattaminen käyttövalmiiksi

Zevalin-valmistetta ei käytetä suoraan, vaan terveydenhoidon ammattilaisen tulee ensin saattaa se käyttövalmiiksi. Valmisteyhdistelmä mahdollistaa vasta-aineen ibritumomabitiuksetaan yhdistämisen radioaktiiviseen isotooppiin yttrium ⁹⁰Y (merkintä).

Miten Zevalin-valmistetta annetaan

Zevalin annetaan laskimonsisäisenä infuusiona (tiputuksena), joka tavallisesti kestää noin 10 minuuttia.

Zevalin-valmisteiden antamisen jälkeen

Zevalin-hoidosta elimistösi aiheutuva säteilymäärä on pienempi kuin altistus sädehoidossa. Suurin osa radioaktiivisuudesta hajoaa elimistössä, mutta pieni osa poistuu elimistösi virtsan kautta. Sen vuoksi sinun tulee pestä kätesi huolellisesti virtsaamisen jälkeen viikon ajan Zevalin-infuusion jälkeen.

Hoidon jälkeen lääkäri suorittaa säännöllisiä verikokeita verihiutale- ja valkosolumäärien seuraamiseksi. Ne ovat usein alentuneet noin kaksi kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Jos lääkäri aikoo hoitaa sinua muilla vasta-aineilla Zevalin-hoidon jälkeen, sinulle on suoritettava vasta-ainetesti. Lääkäri kertoo sinulle, koskeeko tämä sinua.

Jos olet saanut enemmän Zevalin-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos saat erityisiä haittavaikutuksia, lääkäri hoitaa sinua tarvittaessa. Tämä saattaa sisältää Zevalin-hoidon keskeyttämisen ja hoidon kasvutekijöillä tai omilla kantasoluillasi.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Zevalin-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro **välittömästi** lääkärille, jos havaitset joidenkin seuraavassa kuvattujen haittavaikutusten oireita.

- **tulehdus:** kuume, vilunväristykset
- **verenmyrkytys (sepsis):** kuume ja vilunväristykset, henkisen tilan muutos, nopea hengitys, lisääntynyt sydämensyke, vähentynyt virtsaneritys, matala verenpaine, shokkitila, verenvuotoon tai verenhiyytymiseen liittyvät ongelmat
- **keuhkoinfektio (keuhkokuume):** hengitysvaikeudet
- **verisolujen vähäisyys:** epätavallista mustelmien muodostumista, epätavallisen runsasta verenvuotoa loukkaantumisen jälkeen, kuumetta tai jos olet epätavallisen väsynyt tai hengästynyt.
- **vakavat limakalvoreaktiot**, joita voi esiintyä päivien tai kuukausien kuluttua Zevalin-valmisteen ja/tai rituksimabin annosta. Lääkäri keskeyttää hoidon välittömästi.
- **ekstravasaatio** (infusion vuotaminen ympäröivään kudokseen): kipu, polttava tunne, pistely tai muu infuusiokohdan reaktio annon aikana. Lääkäri keskeyttää infuusion välittömästi ja aloittaa sen uudelleen toiseen laskimoon.
- **allergiset (yliherkkyys-) reaktiot / infuusioreaktiot:** allergisten reaktioiden / infuusioreaktioiden oireita voivat olla ihoreaktiot, hengitysvaikeudet, turvotus, kutina, punoitus, vilunväristykset, huimaus (matalan verenpaineen mahdollinen merkki). Lääkäri päättää reaktion tyypin / vakavuuden perusteella, onko hoito keskeytettävä välittömästi.

Tähdellä (*) merkityt haittavaikutukset ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan joko kliinisissä tutkimuksissa tai tuotteen markkinoilletulon jälkeen.

Kahdella tähdellä (**) merkityt haittavaikutuksia on havaittu lisäksi konsolidaatiohoidossa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä potilaasta)

- verihiutaleitten sekä valko- ja punasolujen vähäisyys (*trombosytopenia, leukosytopenia, neutropenia, anemia*)*
- huonovointisuus (*nausea*)
- heikotus, kuume, vilunväristykset (*jäykkyys*)
- infektio*
- väsymys**
- punaiset läikät ihon alla (*petekia*)**

Yleiset haettavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä 10:stä potilaasta)

- verenmyrkytys (*sepsis*)*, keuhkoinfektio (*keuhkokuume*)*, virtsatieinfektio, suun sieni-infektiot, kuten sammu (suun kandidiaasi)
- muut verisyövät (*myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloidinen leukemia*)*, **, kasvainkipu
- valkosolujen väheneminen ja siitä johtuva kuume (*kuumeinen neutropenia*), kaikkien verisolujen väheneminen, (*pansytopenia*)*, lymfosyyttien väheneminen (*lymfosytopenia*)
- allergiset reaktiot (*yliherkkyys*)
- vaikea ruokahaluttomuus (*anoreksia*)
- ahdistuneisuus tai unettomuus
- huimaus, päänsärky
- verihiutaleitten vähäisyydestä johtuva verenvuoto*
- yskä, nuha
- pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt; kurkun ärsytys, ummetus
- ihottuma, kutina (*pruritus*)
- nivelkipu (*artralgia*), lihaskipu (*myalgia*), selkäkipu, niskakipu
- kipu, flunssankaltaiset oireet, yleinen sairauden tunne, turvotus, joka johtuu nesteen kertymisestä käsivarsiin, sääriin ja muihin kudoksiin (*perifeerinen ödeema*), lisääntynyt hikoilu
- korkea verenpaine (*hypertensio*)**
- matala verenpaine (*hypotensio*)**
- kuukautisten puuttuminen (*amenorrea*)**

Melko harvinaiset haettavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä 100:sta potilaasta)

- sydämen tiheälyöntisyys (*takykardia*)

Harvinaiset haettavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä 1 000:sta potilaasta)

- aivojen hyvänlaatuisen kasvain (*meningeooma*)
- verihiutaleiden vähäisyydestä johtuva pään alueen verenvuoto*

Sivuvaikutukset, joiden esiintyvyyttä ei tiedetä:

- ihon ja limakalvojen reaktio (mukaan lukien *Stevens-Johnsonin oireyhtymä*)*
- infuusion vuotaminen ympäröivään kudokseen (*ekstravasaatio*) aiheuttaen ihotulehduksen (*infuusioipaikan ihottuma*) ja ihon kesimistä (*infuusioipaikan hilseily*) tai pistoskohdan haavaumia
- kudonvaurio imusuoniston kasvainten ympärillä ja komplikaatiot tällaisten imusuoniston kasvainten turvotuksesta johtuen

Haettavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haettavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haettavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haettavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haettavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ZEVALIN-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Tämän lääkevalmisteen säilytyksestä huolehtii terveydenhoidon ammattilainen.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopulloja alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilyttämisessä tulee noudattaa kansallisia radioaktiivisia aineita koskevia määräyksiä.

Käyttö välittömästi radioaktiivisen merkitsemisen jälkeen on suositeltavaa. Valmisteen on osoitettu säilyvän stabiilina 8 tuntia 2°C–8°C:n lämpötilassa ja valolta suojattuna.

6. PAKKAUKSEN SISÄLTÖ JA MUUTA TIETOA

Mitä Zevalin sisältää

- Vaikuttava aine on ibritumomabitiuksetaani. Yksi injektiopullo sisältää 3,2 mg ibritumomabitiuksetaania 2 ml liuoksessa (1,6 mg/ml).
- Muut aineet ovat:
 - *ibritumomabitiuksetaani-injektiopullo*: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi
 - *natriumasetaatti-injektiopullo*: natriumasetaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi
 - *puskuriliuosinjektiopullo*: ihmisen albumiiniliuos, natriumkloridi, dinatriumfosfaattidodekahydraatti, natriumhydroksidi, kaliumdivetyfosfaatti, kaliumkloridi, pentaettihappo, (laimennettu) kloorivetyhappo pH:n säätämiseen ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste sisältää radioaktiivisen merkinnän jälkeen 2,08 mg ibritumomabitiuksetaania [⁹⁰Y] ja infuusionesteen kokonaistilavuus on 10 ml.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zevalin on valmisteyhdistelmä radioaktiivista infuusionestettä varten, ja sen sisältö on:

- yksi lasinen ibritumomabitiuksetaani-injektiopullo, joka sisältää 2 ml kirkasta, väritöntä liuosta
- yksi lasinen natriumasetaatti-injektiopullo, joka sisältää 2 ml kirkasta, väritöntä liuosta
- yksi lasinen puskuriliuosinjektiopullo, joka sisältää 10 ml kirkasta, keltaista-kellanuskeaa liuosta
- yksi lasinen reaktioinjektiopullo (tyhjä)

Myyntiluvan haltija

Ceft Biopharma s.r.o.

Trtinova 260/1

Cakovice, 196 00 Praha 9

Tshekki

Valmistaja

CIS bio international

RN 306- Saclay

B.P. 32

91192 Gif-sur-Yvette Cedex

Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.