

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmacinių preparatų rinkinys infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Zevalin pateikiamas kaip rinkinys, skirtas ruošti radioaktyviu itriu-90 žymėtam ibritumomabo tiuksetanui.

Rinkinyje yra vienas ibritumomabo tiuksetano flakonas, vienas natrio acetato flakonas, vienas buferinio tirpalo flakonas ir vienas tuščias reakcijos flakonas. Radionuklidas į šį rinkinį neįeina.

Viename 2 ml ibritumomabo tiuksetano tirpalo flakone yra 3,2 mg ibritumomabo tiuksetano* (1,6 mg viename ml).

* pelių IgG₁ monokloninis antikūnas, gaminamas naudojant rekombinantinę DNR technologiją Kinijos žiurkėno kiaušidžių (KŽK) ląstelių linijoje, konjuguotas su chelatinu agentu MX-DTPA.

Bendrame 10 ml tūrio galutiniame mišinyje po radioaktyvaus žymėjimo yra 2,08 mg ibritumomabo tiuksetano [⁹⁰Y].

Pagalbinės medžiagos

Priklausomai nuo radioaktyvumo koncentracijos, šioje vaisto dozėje gali būti 28 mg natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Radiofarmacinių preparatų rinkinys infuziniam tirpalui.

Ibritumomabo tiuksetano flakonas: skaidrus, bespalvis tirpalas.

Natrio acetato flakonas: skaidrus, bespalvis tirpalas.

Buferinio tirpalo flakonas: skaidrus, nuo geltonos iki gintaro spalvos tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zevalin skirtas suaugusiesiems.

[⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėtas Zevalin yra skirtas konsolidaciniam gydymui po remisijos indukcijos anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems folikuline limfoma. Zevalin nauda po gydymo rituksimabo ir chemoterapijos deriniu nenustatyta.

[⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėtas Zevalin yra skirtas suaugusiesiems, kuriems po gydymo rituksimabu yra nustatyta pakartotinė arba refraktorinė CD20+ folikulinė B-ląstelių ne Hodžkino limfoma (NHL).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

[⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėtą Zevalin ruošti, tvarkyti ir suleisti ligoniui privalo tik kvalifikuoti personalo darbuotojai; preparatą reikia ruošti laikantis radiacinio saugumo ir farmacinės kokybės reikalavimų (daugiau informacijos pateikta 4.4, 6.6 ir 12 skyriuose).

Dozavimas

Zevalin turi būti skiriamas po pirminio gydymo rituksimabu. Detalūs vartojimo nurodymai pateikiami rituksimabo Preparato charakteristikų santraukoje.

Gydymo metu du kartus rituksimabas ir vieną kartą [⁹⁰Y]–radioaktyviai žymėtas Zevalin tirpalas leidžiami į veną tokia tvarka:

1–oji diena: 250 mg/m² intraveninė rituksimabo infuzija;

7, 8 arba 9–oji diena:

- 250 mg/m² intraveninė rituksimabo infuzija prieš pat (per 4 valandas) [⁹⁰Y]–radioaktyviai žymėto Zevalin tirpalo skyrimą;
- 10 minučių intraveninė [⁹⁰Y]–radioaktyviai žymėto Zevalin tirpalo infuzija.

Pakartotinis skyrimas: duomenų apie pacientų pakartotinį gydymą Zevalin nėra.

Rekomenduojama [⁹⁰Y]–radioaktyviai žymėto Zevalin tirpalo radioaktyvumo dozė:

Pakartotinės arba refraktorinės CD20+ folikulinės B–ląstelių ne Hodžkino limfomos (NHL) gydymui:

- pacientams, kuriems nustatyta $\geq 150\,000$ trombocitų/mm³: 15 MBq/kūno svorio kg;
- pacientams, kuriems nustatyta 100 000–150 000 trombocitų/mm³: 11 MBq/kg.

Didžiausia dozė neturi viršyti 1200 MBq.

Pakartotinis skyrimas: duomenų apie pacientų pakartotinį gydymą [⁹⁰Y]–radioaktyviai žymėtu Zevalin nėra.

Konsolidaciniam gydymui po remisijos indukcijos_anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems folikuline limfoma:

- pacientams, kuriems nustatyta $\geq 150\,000$ trombocitų/mm³: 15 MBq iki maksimalaus 1200 MBq kiekio;
- informacijos apie pacientus, kuriems trombocitų skaičius mm³ yra mažesnis negu 150 000 mm³, pateikta 4.4 skyriuje.

Pakartotinis skyrimas: duomenų apie pacientų pakartotinį gydymą [⁹⁰Y]–radioaktyviai žymėtu Zevalin nėra.

Tam tikros pacientų grupės

Vaikų populiacija

Zevalin nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nėra.

Senyvi asmenys

Duomenų apie vartojimą vyresniems (≥ 65 metų) pacientams yra nedaug. Bendrų saugumo ar veiksmingumo skirtumų tarp sveikų šių ir jaunesnių pacientų nenustatyta.

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų veikla

Preparato saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių sutrikusi kepenų veikla, netirtas.

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Preparato saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių sutrikusi inkstų veikla, netirtas.

Vartojimo metodas

[⁹⁰Y]–radioaktyviai žymėtas Zevalin tirpalas privalo būti paruoštas pagal 12 skyriuje pateiktus nurodymus.

Prieš suleidimą pacientui [⁹⁰Y]–radioaktyviai žymėto paruošto Zevalin radioaktyvaus inkorporavimo procentas privalo būti patikrintas pagal procedūrą, nurodytą 12 skyriuje.

Jei vidutinis radiocheminis grynumas yra mažesnis negu 95 %, tokio vaistinio preparato pacientui leisti negalima.

Paruoštas infuzinis tirpalas turi būti lėtai suleistas į veną per 10 minučių.

Infuzijos negalima suleisti kaip intraveninio boliuso (vienu ypu).

Zevalin gali būti suleistas nutraukiant srautą iš infuzinės talpos ir tiesiogiai suleidžiant į liniją. Ant linijos tarp paciento ir infuzinio prievado turi būti įrengtas 0,2 arba 0,22 mikronų mažai baltymus jungiantis filtras. Po Zevalin infuzijos reikia praplauti liniją ne mažiau kaip 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas ibritumomabo tiuksetanui, itrio chloridui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Padidėjęs jautrumas rituksimabui arba kitiems iš pelių gautiems baltymams.
- Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kadangi į Zevalin gydymo schemą įeina rituksimabo vartojimas, taip pat žiūrėkite rituksimabo Preparato charakteristikų santrauką.

[⁹⁰Y]–radioaktyviai žymėtą Zevalin tirpalą gali gauti, tvarkyti ir leisti tik įgalioti asmenys, turintys reikiamą vyriausybės leidimą radionuklidus taikyti ir tvarkyti, tam tinkamoje klinikinėje aplinkoje. Jo gavimą, paruošimą, vartojimą, perkėlimą, laikymą ir atliekų tvarkymą nustato vietinių kompetentingų oficialių institucijų taisyklės ir reikiamos licencijos.

Radiofarmaciniai preparatai turi būti paruošti taip, kad tenkintų radiacinio saugumo ir farmacinės kokybės reikalavimus. Reikia imtis atitinkamų aseptikos atsargumo priemonių, tenkinančių Vaistų geros gamybos praktikos reikalavimus.

Infuzijos turi būti suleidžiamos atidžiai stebint patyrusiam gydytojui, šalia turi būti paruošta įranga pacientui reanimuoti (radiofarmacinių preparatų vartojimo atsargumo priemonės nurodytos 4.2 ir 12 skyriuose).

[⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėto Zevalin negalima skirti pacientams, kuriems gali atsirasti pavojų gyvybei keliančio toksinio poveikio kraujodarai požymių.

Zevalin neturėtų būti skiriamas žemiau nurodytiems pacientams, nes vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas jiems nebuvo nustatytas:

- pacientams, kurių daugiau kaip 25 % kaulų čiulpų infiltravo limfomos ląstelės;
- pacientams, kuriems anksčiau buvo skiriama išorinė spindulinė radiacija, kurios metu buvo paveikta daugiau negu 25 % funkcionuojančių kaulų čiulpų;
- pacientams, kurių trombocitų skaičius yra $<100\,000/\text{mm}^3$ (monoterapija) ir $<150\,000/\text{mm}^3$ (konsolidacinis gydymas);
- pacientams, kurių neutrofilų skaičius yra $<1\,500/\text{mm}^3$;
- pacientams, kuriems buvo transplantuoti kaulų čiulpai arba buvo skiriama kamieninės ląstelės apsauga.

- *Hematologinis toksiškumas*

Ypač būtina atsižvelgti į kaulų čiulpų irimą. Daugumai pacientų skiriant Zevalin (po prieš tai skirto gydymo rituksimabu) sukeliama sunki ir užsitęsusi citopenija, kuri dažniausiai yra grįžtama (žr. 4.8 skyrių). Todėl po gydymo Zevalin reikia kas savaitę tikrinti visų kraujo ląstelių ir trombocitų kiekį, kol šis kiekis vėl taps normalus arba kol kliniškai indikuotina. Jei Jums buvo skiriamas gydymo schemas, kurių sudėtyje buvo fludarabinas, jums gali būti didesnė hematologinio toksiškumo rizika (žr. 4.5 skyrių).

- *Gydymas augimo faktoriais*

3 savaites prieš Zevalin skyrimą ir 2 savaites po gydymo pabaigos pacientams negalima skirti gydymo augimo faktoriais, pvz., G-KSF, kad būtų galima teisingai įvertinti pakankamą kaulų čiulpų rezervą, taip pat dėl galimo greitai besidalijančių mieloidinių ląstelių jautrumo spinduliuotei (taip pat žr. 4.5 skyrių).

- *Pelių antikūnai*

Pacientams, kuriems prieš gydymą Zevalin buvo skiriami iš pelių gauti baltymai, turi būti atlikti pelių antikūnų (HAMA-*human anti-mouse antibodies*) nustatymo tyrimai. Pacientams, kuriems nustatyti HAMA, gali pasireikšti alerginės arba padidėjusio jautrumo reakcijos gydymo Zevalin arba kitais iš pelių gautais baltymais metu.

Po Zevalin vartojimo pacientams paprastai turi būti atliekamas HAMA testas prieš bet kokį tolesnį gydymą su iš pelių gautais baltymais.

- *Su infuzija susijusios reakcijos*

Su infuzija susijusios reakcijos gali pasireikšti Zevalin vartojimo metu arba po to, jei prieš tai buvo skiriamas gydymas rituksimabu. Galimi su infuzija susijusių reakcijų požymiai ir simptomai yra svaigulys, kosulys, pykinimas, vėmimas, išbėrimas, niežėjimas, tachikardija, astenija, pireksija ir sąstingis (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus galimai sunkiai su infuzija susijusiai reakcijai, gydymą reikia nedelsiant nutraukti.

- *Padidėjęs jautrumas*

Padidėjusio jautrumo reakcijos po Zevalin skyrimo pasireiškia dažnai. Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją, pasireiškia < 1 % pacientų (taip pat žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijoms, Zevalin infuziją reikia nedelsiant nutraukti. Rituksimabo arba Zevalin skyrimo metu, jei įvyktų alerginė reakcija, turi būti skubiai prieinami vaistiniai preparatai padidėjusio jautrumo reakcijoms gydyti, pvz.: adrenalinas, antihistaminai ir kortikosteroidai.

- *Sunkios odos ir gleivinių reakcijos*

Vartojant Zevalin, prieš tai skyrus gydymą rituksimabu, pasireiškė sunkios odos ir gleivinių reakcijos, įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą, kai kuriais atvejais pasibaigusį mirtimi. Reakcijų pradžios laikas kinta nuo dienų iki mėnesių. Pacientams, kuriems pasireiškė sunki odos ir gleivinių reakcija, gydymą reikia nutraukti.

- *Kontracepcija*

Ilgalaikiai tyrimai su gyvūnais, norint nustatyti poveikį vaisingumui ir reprodukinei funkcijai, nebuvo atlikti. Dėl [⁹⁰Y]–radioaktyviai žymėto Zevalin jonizuojančios radiacijos galima toksinio poveikio moterų ir vyrų lytinėms liaukoms rizika. Dėl junginio pobūdžio, vaisingo amžiaus moterys bei vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zevalin metu ir paskui bent 12 mėnesių (taip pat žr. 4.6 ir 5.2 skyrius).

- *Imunizacija*

Imunizavimo bet kuria vakcina, ypač gyvų virusų vakcinomis, po gydymo Zevalin saugumas ir veiksmingumas netirtas. Dėl galimos virusinių infekcijų pasireiškimo rizikos nerekomenduojama skirti gyvų virusų vakcinas pacientams, kuriems neseniai buvo skirtas Zevalin (žr. 4.5 skyrių). Reikia

atsižvelgti į galimą ribotą pajėgumą generuoti pirminį arba anamnezinį humoralinį atsaką į bet kurią vakciną po gydymo Zevalin.

- *NHL, apimanti CNS*

Nėra duomenų apie CNS limfoma sergančius pacientus, kadangi tokie pacientai klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo. Todėl nerekomenduojama vartoti Zevalin pacientams, sergantiems NHS (ne Hodžkino limfoma), apimančia centrinę nervų sistemą (CNS).

- *Ekstravazacija*

Norint išvengti su radiacija susijusio audinių pažeidimo, Zevalin injekcijos metu reikia atidžiai stebėti, ar nėra ekstravazacijos požymių. Jei atsiranda bet kokių ekstravazacijos požymių ar simptomų, infuziją būtina nedelsiant nutraukti ir iš naujo ją pradėti į kitą veną.

- *Antriniai piktybiniai navikai*

Zevalin vartojimas yra susijęs su padidėjusia antrinių piktybinių navikų, įskaitant ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML) ir mielodisplastinį sindromą (MDS), pasireiškimo rizika (taip pat žr. 4.8 skyrių).

- *Pagalbinės medžiagos*

Priklausomai nuo radioaktyvumo koncentracijos, šioje vaisto dozėje gali būti 28 mg natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais nežinoma. Sąveikos tyrimų neatlikta.

3 savaites prieš gydymą Zevalin ir 2 savaites po gydymo pabaigos pacientams negalima skirti gydymo augimo faktoriais, pvz., G-KSF (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Klinikinio tyrimo metu pacientai, kurie gavo Zevalin, kai jis buvo skiriamas kaip sustiprinimas po atliktos pirmos eilės chemoterapijos, per 4 mėnesius po kombinuotos chemoterapijos su fludarabinu ir mitoksantronu ir (arba) ciklofosfamidu, buvo dažniau stebima sunki ir užsitęsusi neutropenija ir trombocitopenija, nei pacientams, kurie buvo gavę bet kokią kitą chemoterapiją. Taigi toksinio poveikio kraujodaros sistemai rizika gali būti padidėjusi, kai Zevalin yra skiriamas praėjus nedaug laiko (< 4 mėnesiai) po gydymo schemų, kurių sudėtyje yra fludarabinas (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Imunizavimo bet kuria vakcina, ypač gyvų virusų vakcinomis, po gydymo Zevalin saugumas ir veiksmingumas netirtas (taip pat žr. skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tyrimai, kurių metu būtų nustatytas ibritumomabo tiuksetano poveikis gyvūnų dauginimuisi, nebuvo atlikti. Kadangi IgG prasiskverbia per placentą, taip pat dėl didelės su radiacija susijusios rizikos Zevalin negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Prieš pradėdant gydyti moteris, nėštumo galimybė turi būti paneigta.

Bet kuri moteris, kuriai nustatytu laiku neprasidėjo mėnesinės, turėtų būti laikoma nėščia, kol nebus nustatyta priešingai. Tokiu atveju reikia svarstyti alternatyvių gydymo būdų, kurių metu nebūtų skiriama jonizuojanti radiacija, taikymą.

Vaisingo amžiaus moteris bei vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zevalin metu ir paskui bent 12 mėnesių.

Žindymas

Nors nežinoma, ar ibrutumomabo tiuksetanas išsiskiria į motinos pieną, motinos IgG išsiskiria į motinos pieną. Todėl moteris turi nutraukti kūdikio žindymą, nes kūdikio absorbcijos bei imuninės sistemos susilpninimo potencialas nežinomas, Zevalin turi būti skiriamas po pirminio gydymo rituksimabu, kurio gydymo metu ir paskui bent 12 mėnesių moterims nerekomenduojam žindyti (detalūs vartojimo nurodymai pateikiami rituksimabo Preparato charakteristikų santraukoje)..

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais Zevalin poveikiui vyrų ar moterų vaisingumui nustatyti neatlikta. Dėl [⁹⁰Y]–radioaktyviai žymėto Zevalin jonizuojančios radiacijos galima toksinio poveikio moterų ir vyrų lytinėms liaukoms rizika (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Reikia informuoti pacientus, kad gali būti paveiktas vaisingumas ir vyrams patarti apsvarstyti spermos kriokonservavimą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zevalin gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes buvo pastebėtas dažnas šalutinis poveikis galvos svaigimas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jonizuojančios spinduliuotės poveikis siejamas su vėžio ir galimu paveldimų defektų atsiradimu. Visais atvejais būtina užtikrinti, kad rizika dėl radiacijos yra mažesnė negu pačios ligos.

Kadangi į Zevalin gydymo schemą įeina rituksimabo vartojimas (daugiau informacijos pateikta 4.2 skyriuje), taip pat žiūrėkite rituksimabo skyrimo informaciją.

Bendras Zevalin saugumo profilis po prieš tai skirto gydymo rituksimabu pagrįstas 349 pacientų, sergančių pakartotine ar refraktorine žemo laipsnio, folikuline arba transformuota B–ląstelės ne Hodžkino limfoma (NHL), duomenimis, gautais atlikus penkis klinikinius tyrimus; taip pat 204 pacientų, kuriems Zevalin buvo skiriamas kaip konsolidacinis gydymas po pirmos eilės remisijos indukcijos, duomenimis ir poregistracinio laikotarpio duomenimis.

Zevalin vartojantiems pacientams, kuriems prieš tai buvo skirtas gydymas rituksimabu, dažniausiai nustatytos šios nepageidaujamos reakcijos į vaistą: trombocitopenija, leukocitopenija, neutropenija, anemija, infekcijos, pireksija, pykinimas, astenija, sąstingis, petechija ir nuovargis.

Zevalin vartojantiems pacientams, kuriems prieš tai buvo skirtas gydymas rituksimabu, sunkiausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo šios:

- sunki ir užsitęsusi citopenija (taip pat žr. „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės”);
- infekcijos;
- hemoragijos trombocitopenijos metu;
- sunkios odos ir gleivinių reakcijos (taip pat žr. „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės”);
- mielodisplastinis sindromas ir (arba) ūminė mieloidinė leukemija.

Nustatyta kiekvienos iš toliau nurodytų sunkių nepageidaujamų reakcijų į vaistą mirtinos baigties atvejų. Šie duomenys gauti iš klinikinių tyrimų arba poregistraciniu laikotarpiu.

- Infekcija
- Sepsis
- Plaučių uždegimas
- Mielodisplastinis sindromas ir (arba) ūminė mieloidinė leukemija
- Anemija
- Pancitopenija
- Hemoragijos trombocitopenijos metu
- Intrakranijinės hemoragijos trombocitopenijos metu
- Odos ir gleivinių reakcijos, įskaitant *Stevens – Johnson* sindromą

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą, kurios buvo laikomos mažiausiai galimai susijusiomis su Zevalin po prieš tai skirto gydymo rituksimabu, išvardytos toliau pateiktoje lentelėje. Šios nepageidaujamos reakcijos į vaistą pagrįstos 349 pacientų, sergančių pakartotine ar refraktorine žemo laipsnio, folikuline arba transformuota B-ląstelės ne Hodžkino limfoma (NHL), duomenimis, gautais atlikus 5 klinikinius tyrimus. Taip pat nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pažymėtos ** buvo nustatytos tyrime su 204 pacientais, kuriems buvo skiriamas Zevalin konsolidaciniam gydymui po pirmos eilės remisijos indukcijos (kai indikuotina), duomenimis. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos tik poregistracinio stebėjimo laikotarpiu ir kurių dažnio įvertinti nebuvo galima, priskirtos grupei „dažnis nežinomas“.

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal dažnį ir organų klasę (MedDRA).

Pagal pasireiškimo dažnį šalutinis poveikis suskirstytas į šias grupes:

(labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai reti ($< 1/10\ 000$)).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos klinikinių tyrimų metu arba poregistracinio stebėjimo laikotarpiu Zevalin vartojantiems pacientams, kuriems prieš tai buvo skirtas gydymas rituksimabu

Organų sistemų klasė (MedDRA)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija*	Sepsis*, Pneumonija*, Šlapimo takų infekcija, Oralinė kandidiazė			
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Naviko skausmas, Mielodisplastinis sindromas / Ūminė mieloidinė leukemija*, **		Meningioma	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija, Leukocitopenija, Neutropenija, Anemija*	Karštinė neutropenija, Pancitopenija*, Limfocitopenija			
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija			
Psichikos sutrikimai		Nerimas, Nemiga			
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos svaigimas, Galvos skausmas			
Širdies sutrikimai			Tachikardija		
Kraujagyslių sutrikimai	Petechija**	Hemoragijos trombocitopenijos metu * Padidėjęs kraujospūdis** Sumažėjęs kraujospūdis**		Intrakranialinės hemoragijos trombocitopenijos metu*	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys, Rinitas			
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Vėmimas, Pilvo skausmai, Viduriavimas, Virškinimo sutrikimai, Gerklės dirginimas,			

Organų sistemų klasė (MedDRA)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
		Vidurių užkietėjimas			
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Amenoreja**			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas, Niežėjimas			Odos ir gleivinių reakcijos (įskaitant <i>Stevens Johnson sindromą</i>)*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Sąnarių skausmai, Raumenų skausmai, Nugaros skausmai, Sprando skausmai			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija, Karštligė, Sąstingis, Nuovargis**	Skausmai, Į gripą panašūs simptomai, Bendras negalavimas, Periferinė edema, Padidėjęs prakaitavimas			Ekstravazacija ir jos sukeltos infuzijos vietos reakcijos, Limfomą supančio audinio pažeidimas ir komplikacijos dėl limfomos patinimo.

* letali baigtis buvo stebėta klinikinių tyrimų metu arba poregistraciniu laikotarpiu
** nustatyta tyrime su 204 pacientais, kuriems buvo skiriamas Zevalin konsolidaciniam gydymui po pirmos eilės remisijos indukcijos

Naudojamas labiausiai tinkamas MedDRA terminas, aprašant tam tikrą reakciją, jos sinonimus ir susijusių būklę.

- Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
Klinikinių tyrimų metu buvo labai dažnai nustatomas dozė ribojantis hematologinis toksiškumas (taip pat žr. skyrių „Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Vidutinis laikas iki kraujo trombocitų ir granulocitų mažiausių reikšmių buvo apie 60 dienų nuo gydymo pradžios. Klinikiniuose tyrimuose recidyvuojančios ar refrakterinės NHL atveju, esant 3 arba 4 laipsnio trombocitopenijai, vidutinis atsistatymo laikas buvo 13 ir 21 diena; esant 3 arba 4 laipsnio neutropenijai, vidutinis atsistatymo laikas buvo 8 ir 14 dienų. Po konsolidacinio gydymo su Zevalin po pirmos eilės remisijos indukcijos vidutinis atsistatymo laikas buvo 20 dienų ir 35 dienos, esant 3 ir 4 laipsnio trombocitopenijai ir 20 dienų bei 28 dienos, esant 3 ir 4 laipsnio neutropenijai.
- Infekcijos ir infestacijos
 - 349 pacientų, sergančių pakartotine ar refrakterine žemo laipsnio, folikuline arba transformuota ne Hodžkino limfoma (NHL), duomenys, gauti atlikus 5 klinikinius tyrimus: Per pirmas 13 savaitių po gydymo Zevalin infekcijos pacientams kildavo labai dažnai. 3 ir 4 laipsnio infekcijos nustatytos dažnai. Stebėjimo laikotarpio metu infekcijos pasitaikydavo dažnai. Iš jų 3 laipsnio buvo dažnos, 4 laipsnio nedažnos.
 - 204 pacientų, kuriems buvo skiriamas Zevalin konsolidaciniam gydymui po pirmos eilės remisijos indukcijos, duomenys: Infekcijos nustatytos labai dažnai. Infekcijos gali būti bakterinės, grybelinės, virusinės, įskaitant latentinių virusų reaktyvaciją.
- Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
Buvo gauta pavienių pranešimų apie ekstravazaciją ir jos sukeltą infuzijos vietos reakciją, pvz., infuzijos vietos dermatitą, infuzijos vietos deskvamaciją bei opą infuzijos vietoje.

Su Zevalin susijusi radiacija gali sukelti limfomą supančio audinio pažeidimą ir komplikacijas dėl limfomos patinimo..

- Imuninės sistemos sutrikimai
349 pacientų, sergančių pakartotine ar refraktorine žemo laipsnio, folikuline arba transformuota B-ląstelės ne Hodžkino limfoma (NHL), duomenys, gauti atlikus 5 klinikinius tyrimus:
Po Zevalin vartojimo dažnai nustatytos padidėjusio jautrumo reakcijos. Sunkios (3/4 laipsnio) padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją, pasireiškia mažiau negu 1 % pacientų (taip pat žr. skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės”).
- Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)
 - Antriniai piktybiniai navikai

Refraktorinė arba pakartotinė NHL:

Keturių tyrimų metu mielodisplastinis sindromas (MDS) / ūminė mieloidinė leukemija (ŪML) buvo nustatyta vienuolikai iš 211 pacientų, sergančių refraktorine arba pakartotine NHL, kuriems buvo skirtas gydymas Zevalin.

Konsolidacinis gydymas:

Remiantis galutine analize po maždaug 7,5 metų atliekant tyrimą, kurio metu tirtas konsolidacinio gydymo Zevalin veiksmingumas ir saugumas pacientams su pažengusia folikuline limfoma, kai pirmos eilės chemoterapija buvo veiksminga (4-tas tyrimas, 5.1 skyrius), iš 204 pacientų, vartojusių Y-90 Zevalin po pirmos eilės chemoterapijos, 26 (12,7 %) pacientų Zevalin grupėje pasireiškė antras pirminis piktybinis navikas, palyginti su 14 (6,8 %) pacientų kontrolinėje grupėje. Po Zevalin vartojimo septyniems pacientams (3,4 %, 7 iš 204) diagnozuotas MDS/ŪML, palyginti su vienu pacientu (0,5 %, 1 iš 205) kontrolinėje grupėje, kai stebėjimo laiko mediana buvo 7,3 metų. Dėl antro pirminio piktybinio naviko mirė 8 (3,9 %) pacientai Zevalin grupėje, palyginti su 3 (1,5 %) pacientais kontrolinėje grupėje. Dėl MDS/ŪML mirė penki (2,5 %) pacientai Zevalin grupėje, palyginti su nė vienu pacientu kontrolinėje grupėje.

Pavojus, kad po gydymo alkilinančiais vaistais atsirastų antrinė mielodisplazija arba leukemija, yra gerai žinomas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo skirtos Zevalin dozės iki 19,2 MBq/kg. Buvo pastebėtas tikėtinas toksinis poveikis kraujodarai, įskaitant 3 arba 4 laipsnį. Pacientai pagijo nuo šių toksinio poveikio simptomų, ir perdozavimas nebuvo siejamas su sunkiomis arba mirtinomis baigtimis.

Perdozavimo [⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėtu Zevalin atveju specifinis priešnuodis nežinomas.

Perdozavimo atveju gydymą Zevalin reikia nutraukti ir taikyti pagalbinį gydymą, kurio metu galima skirti augimo faktorius. Jei įmanoma, toksiniam poveikiui kraujodarai valdyti reikia skirti autologinių kamieninių ląstelių palaikymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – įvairūs gydomieji radioaktyvieji preparatai, ATC kodas – V10XX02

Veikimo mechanizmas

Ibritumomabo tiuksetanas yra rekombinantinis pelių IgG₁ kappo monokloninis antikūnas, specifiskas B-ląstelės antigenui CD20. Ibritumomabo tiuksetanas veikia antigeną CD20, kuris yra ant piktybinių ir normalių B-limfocitų paviršių. B-ląstelių brendimo metu CD20 pirmiausiai pasireiškia B-limfoblasto (pirminė B-ląstelė) vidurinėje stadijoje ir yra prarandamas galutinio B-ląstelių brendimo į plazmos ląsteles etapo metu. Jis neatsiskiria nuo ląstelės paviršiaus ir nedalyvauja antikūnų prijungime.

[⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėtas ibritumomabo tiuksetanas specifiskai susiriša su CD20 ekspresuojančiomis B-ląstelėmis, įskaitant piktybines ląsteles. Izotopas itris-90 yra grynas betaspindulių šaltinis ir į audinius vidutiniškai prasiskverbia apie 5 mm. Tai sunaikina turinčias antigeną piktybines ir kaimynines ląsteles.

Konjuguoto antikūno tariama giminingumo (afiniškumo) CD20 antigenui konstanta yra apytiksliai 17 nM. Surišimo būdas yra labai ribotas, nėra kryžminio reaktyvumo kitiems leukocitams arba žmogaus audinių tipams.

Pirminis gydymas rituksimabu yra būtinas norint išryškinti cirkuliuojančias B-ląsteles, nes tai sudaro galimybes ibritumomabo tiuksetanui [⁹⁰Y] labiau specifiskai nukreipti radiaciją į limfomos B-ląsteles. Skiriama sumažinta rituksimabo dozė, palyginus su patvirtinta monoterapija.

Farmakodinaminis poveikis

Gydymas [⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėtu Zevalin taip pat sukelia normalių CD20+B-ląstelių sumažėjimą. Farmakodinaminė analizė parodė, kad tai buvo laikinas poveikis; normalių B-ląstelių atsistatymo procesas prasidėjo per 6 mėnesius ir vidutiniai B-ląstelių skaičiai, praėjus 9 mėnesiams po gydymo, buvo normalūs.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Zevalin terapijos saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas dviejuose daugiacentriuose tyrimuose, į kuriuos buvo įtraukti 197 asmenys. Gydymas Zevalin buvo atliekamas dviem etapais (žr. 4.2 skyrių). Zevalin terapijos varianto veiksmingumas ir saugumas skiriant sumažintą ibritumomabo tiuksetano [⁹⁰Y] dozę buvo toliau apibrėžtas trečiajame tyrime, kuriame dalyvavo iš viso 30 pacientų, kuriems buvo diagnozuota lengva trombocitopenija (trombocitų skaičius nuo 100 000 iki 149 000 ląstelių/mm³).

1-as tyrimas buvo atliekamas vienoje grupėje, kurioje buvo 54 pacientai, sergantys pakartotine folikuline limfoma, kuri nepasidavė gydymui rituksimabu. Pacientai buvo laikomi nepaveikti gydymo, jei paskutinis iš ankstesnių gydymų rituksimabu nedavė visiško arba dalinio atsako, arba jei ligos paūmėjimo laikas (LLP) buvo <6 mėnesiai. Pirminis tyrimo efektyvumo tikslas buvo bendras atsako santykis (BAS) naudojant tarptautinį tyrimo grupės atsako kriterijų (TTGAK). Antriniai efektyvumo tikslai – buvo norima nustatyti laiką iki ligos paūmėjimo (LLP) ir atsako trukmę (AT). Antrinėje analizėje palyginamas gydymo Zevalin objektyvus atsakas su paskutiniojo gydymo rituksimabu atsaku. Vidutinė atsako trukmė po gydymo Zevalin buvo 6, palyginus su 4 mėnesiais. 1 lentelė susumuoja šio tyrimo metu gautus efektyvumo duomenis.

2-as tyrimas buvo randomizuotas, kontroliuotas, atliekamas daugelyje centrų norint palyginti gydymą Zevalin su gydymu rituksimabu. Tyrimas buvo atliekamas su anksčiau rituksimabo nevartojusiais 143 pacientais, sergančiais pakartotine ar refraktorine žemo laipsnio arba folikuline ne Hodžkino limfoma (NHL) arba transformuota B-ląstelės NHL. 73 pacientai buvo gydyti Zevalin ir 70 pacientų – rituksimabu, 375 mg dozė vienam kvadratiniam kūno paviršiaus metrui 4 kartus per savaitę suleista kaip intraveninė infuzija. Tyrimo pirminis efektyvumo tikslas – nustatyti BAS naudojant TTGAK (žr.

2 lentelę). BAS buvo žymiai aukštesnis (80 % palyginus su 56 %, $p = 0,002$) pacientams, gydytiems Zevalin. Antriniai tikslai, atsako trukmė ir laikas iki ligos paūmėjimo šiek tiek skyrėsi tarp dviejų gydymo grupių.

2 lentelė. Veiksmingumo pacientams, sergantiems pakartotine ar refraktorine žemo laipsnio arba folikuline ne Hodžkino limfoma (NHL) arba transformuota B-ląstelės NHL, duomenų santrauka

	1 tyrimas		2 tyrimas	
	Gydymas Zevalin N = 54	Gydymas Zevalin N = 73	Rituksimabas N = 70	
Bendro atsako santykis (%)	74	80	56	
Visiško atsako santykis (%)	15	30	16	
NVA santykis ² (%)	0	4	4	
AT ^{3,4} mediana (Mėnesiai) [Intervalas ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]	
LLP ^{3,6} mediana (Mėnesiai) [Intervalas ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]	

¹TTGAK – Tarptautinis tyrimo grupės atsako kriterijus

²NVA – nepatvirtintas visiškas atsakas

³Nustatytas stebimame intervale

⁴Atsako trukmė – intervalas nuo atsako pradžios iki ligos paūmėjimo.

⁵“+” nurodo vykstantį atsaką.

⁶Laikas iki ligos paūmėjimo – intervalas nuo pirmos infuzijos iki ligos paūmėjimo.

3-ias tyrimas buvo atliekamas vienoje grupėje, kurioje buvo 30 pacientų, jiems buvo diagnozuota pakartotinė arba refraktorinė žemo laipsnio, folikulinė arba transformuota B-ląstelės NHL bei lengva trombocitopenija (trombocitų skaičius nuo 100 000 iki 149 000 ląstelių/mm³). Tyrime nedalyvavo pacientai, kurių ≥ 25 % kaulų čiulpų apimti ir/arba yra pablogėjęs kaulų čiulpų rezervas. Buvo laikoma, kad pacientų kaulų čiulpų rezervas yra pablogėjęs, jei jiems jau buvo: ankstesnė mieloabliacinė terapija su kamieninių ląstelių apsauga; ankstesnė išorinė spindulinė radiacija >25 % aktyvių kaulų čiulpų; trombocitų skaičius $<100\ 000$ ląstelių/mm³; arba neutrofilų skaičius <1500 ląstelių/mm³. Šiame tyrime buvo skiriama gydymo Zevalin modifikacija esant mažesniams [⁹⁰Y]-Zevalin aktyvumui pagal kūno svorį (11 MBq/kg). Buvo stebimas objektyvus, ilgalaikis klinikinis atsakas [67 % BAS (95 % PI: 48-85 %), 11,8 mėnesių vidurkis AT (intervalas – 4-17 mėnesiai)], kuris baigėsi didesniu hematologinio toksiškumo dažnumu (žr. 4.8 skyrių) negu 1-me ir 2-me tyrimuose.

4-to tyrimo metu buvo tirtas konsolidacinio gydymo Zevalin veiksmingumas ir saugumas pacientams su pažengusia folikuline limfoma, reagavusia į pirmos eilės chemoterapiją. Pagrindiniai įtraukimo kriterijai buvo: CD20+ 1 arba 2 laipsnio folikulinė limfoma; III arba IV stadija diagnozės metu; normalus periferinio kraujo ląstelių skaičius; < 25 % kaulų čiulpų įtraukimas; amžius ≥ 18 metų ir pilnas atsakas (PA/Cru) arba dalinis atsakas (DA) po pirmos eilės chemoterapijos nustatant fiziniu ištyrimu, KT ir kaulų čiulpų biopsija. Atlikus indukcinį gydymą, pacientai buvo atsitiktinai atrinkti gauti arba Zevalin (250 mg/m² rituksimabo -7 dieną ir 0 dieną po to skiriant 0 dieną Zevalin 15 MBq/kg kūno svorio; didžiausia dozė – 1200 MBq; (n = 208)),_ arba jiems tolimesnis gydymas nebuvo skirtas (kontrolė; n = 206). Indukciniai gydymai buvo CVP n=106, CHOP (-panašus) n=188, fludarabino kombinacijos n = 22, chlorambucilas n = 39 ir rituksimabo chemoterapijos kombinacijos n = 59. Išgyvenamumo be ligos progresavimo (PFS, angl. *progression free survival*) laiko mediana buvo apskaičiuota stebėjimo laiko medianai esant 2,9 metų. PFS padidėjo nuo 13,5 mėnesių (kontrolė) iki 37 mėnesių (Zevalin; $p < 0,0001$); RS 0,465). Pacientų pogrupių DA ir PA po indukcijos,

vidutinis PFS buvo atitinkamai 6,3 mėn., lyginant su 29,7 mėn. ($p < 0,0001$; RS 0,304) ir 29,9 mėn., lyginant su 54,6 mėn. ($p = 0,015$; RS 0,613). Po Zevalin konsolidacinio gydymo 77 % pacientų su DA į po indukcinio gydymo tapo PA. Pacientams, kurių atsako būseną po Zevalin skyrimo pasikeitė iš DA į PA, buvo stebimas reikšmingai ilgesnė išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana (986 dienos), lyginant su tais pacientais, kuriems išliko DA (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana - 460 dienų; $p = 0,0004$). Iš viso 87 % pacientų buvo PA(u); 76 % PA ir 11 % PAu.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pacientams, kuriems buvo suleistos intraveninės 250 mg/m² rituksimabo infuzijos, po kurių į veną buvo suleista 15 MBq/kg [⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėto Zevalin, vidutinis efektyvus ibritumomabo tiuksetano [⁹⁰Y] serume pusamžis buvo 28 h.

Kadangi ⁹⁰Y sudaro stabilų junginį su ibritumomabo tiuksetanu, radioaktyvaus žymeklio biologinis pasiskirstymas atitinka antikūnų biologinį pasiskirstymą. ⁹⁰Y skleidžiamų betadalelių švitinimas vyksta 5 mm radiusu aplink izotopą.

Klinikinių tyrimų metu [⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėtas Zevalin po pirminio gydymo rituksimabu sukėlė didelės radiacijos dozės poveikį sėklidėms. Radiacijos dozė kiaušidėms nenustatyta. Yra rizika, kad [⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėtas Zevalin po pirminio gydymo rituksimabu gali turėti toksinį poveikį moterų ir vyrų lytinėms liaukoms (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų vienkartinį ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo..

Žmogaus radiacijos dozės įvertinimai, gauti biologinio pasiskirstymo tyrimų su pelėmis metu, skiriant [⁹⁰Y]- arba [¹¹¹In]-radioaktyviai ženklintą ibritumomabo tiuksetaną, prognozuoja priimtina radiaciją normaliems žmogaus audiniams bei ribotą griaučių ir kaulų čiulpų radiaciją. Jungiantis chelatas tiuksetanas sudaro stabilų junginį su radioizotopais itriu-90 ir indžiu-111, laukiamas tik nežymus irimas dėl radiolizės.

Vienkartinį ir kartotinių dozių neradioaktyvaus junginio toksiškumo tyrimai su viena beždžionių rūšimi (*Macaca fascicularis*) neparodė jokios kitos rizikos, išskyrus laukiamą B-ląstelių irimą, kylantį dėl ibritumomabo tiuksetano skyrimo atskirai arba kartu su rituksimabu. Toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimai atlikti nebuvo.

Zevalin mutageniškumo ir kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Dėl jonizuojančios radiacijos, kylančios iš radioaktyvaus žymėjimo, reikia atsižvelgti į mutageninio ir kancerogeninio poveikio riziką.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Ibritumomabo tiuksetano flakonas:

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

Natrio acetato flakonas:

Natrio acetatas
Injekcinis vanduo

Buferinio tirpalo flakonas:

Dinatrio fosfatas dodekahidratas

Žmogaus albumino tirpalas
Vandenilio chlorido rūgštis, praskiesta (pH reguliuoti)
Pentetinė rūgštis
Kalio chloridas
Kalio–divandenilio fosfatas
Natrio chloridas
Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 12 skyriuje.

Nesuderinamumą tarp Zevalin ir infuzinių komplektų nustatyta nebuvo.

6.3 Tinkamumo laikas

66 mėnesiai.

Rekomenduojama vartoti tuoj pat po radioaktyvaus žymėjimo. Cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 8 valandas esant 2°C - 8°C temperatūrai, medžiagą saugant nuo šviesos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.
Flakonus laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Radiofarmacinius preparatus laikyti pagal vietines radioaktyvių medžiagų laikymo taisykles.

Radioaktyviai ženklinto preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Zevalin pateikiamas kaip rinkinys, skirtas ruošti radioaktyviu itriu–90 (⁹⁰Y) žymėtam ibritumomabo tiuksetanui.

Zevalin rinkinyje yra po vieną iš šių:

Ibritumomabo tiuksetano flakonas: I tipo stiklo flakonas, uždarytas teflonu dengtu brombutilo gumos kamščiu, su 2 ml tirpalo.

Natrio acetato flakonas: I tipo stiklo flakonas, uždarytas teflonu dengtu brombutilo gumos kamščiu, su 2 ml tirpalo.

Buferinio mišinio flakonas: I tipo stiklo flakonas, uždarytas teflonu dengtu brombutilo gumos kamščiu, su 10 ml tirpalo.

Reakcijos flakonas: I tipo stiklo flakonas, uždarytas teflonu dengtu brombutilo gumos kamščiu.

Pakuotėje yra 1 rinkinys.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendras įspėjimas

Radiofarmacinius preparatus gali gauti, vartoti ir leisti tik įgalioti asmenys tam tinkamoje klinikinėje aplinkoje. Jų gavimą, laikymą, vartojimą, perkėlimą ir atliekų tvarkymą nustato kompetentingų oficialių institucijų taisyklės ir reikiamos licencijos.

Radiofarmaciniai preparatai turi būti paruošti taip, kad tenkintų radiacinio saugumo ir farmacinės kokybės reikalavimus. Reikia laikytis atitinkamų aseptikos atsargumo priemonių.

Rinkinio turinys skirtas tik ruošti radioaktyviu itriu-90 žymėtam ibritumomabo tiuksetanui, jo negalima skirti tiesiogiai pacientui, prieš tai neatlikus paruošiamosios procedūros.

Vaistinio preparato ekstemporalaus ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 12 skyriuje.

Jei bet kuriuo metu ruošiant šį preparatą pažeidžiamas talpyklių vientisumas, preparato vartoti negalima.

Skyrimo procedūras reikia atlikti taip, kad būtų sumažinta vaistinio preparato užteršimo rizika ir spinduliuotė operatoriams. Būtina tinkama apsauga.

Rinkinio turinys prieš ekstemporalų ruošimą nėra radioaktyvus. Tačiau pridėjus itri-90, reikia laikytis tinkamų galutinio paruošimo apsaugos priemonių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Užterštos medžiagos turi būti sunaikintos nustatytu būdu kaip radioaktyvios atliekos.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/264/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2004 m. sausio 16 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. sausio 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

11. DOZIMetriJA

Itris-90 suyra skleidamas aukštos energijos betadaleles, jo fizinis pusperiodis yra 64,1 valandos (2,67 dienos). Radioaktyvaus irimo produktas yra stabilus cirkonis-90. Itrio-90 skleidžiamo betaspinduliavimo (χ_{90}) prasiskverbimas į audinius yra 5 mm.

Numatomos radiacijos absorbuotos dozės analizės buvo atliktos naudojant kiekybinį vaizdo gavimą su gama-spinduliuotoju [¹¹¹In]-radioaktyviai žymėtu Zevalin, kraujo mėginių ėmimą ir MIRDose3 programinę įrangą. [¹¹¹In]-radioaktyviai žymėto Zevalin vaizdo gavimo dozė visada buvo suleista tuoj pat po 250 mg/m² rituksimabo infuzijos norint suardyti periferines CD20+ ląsteles ir optimizuoti biologinį pasiskirstymą. Po [¹¹¹In]-radioaktyviai žymėto Zevalin skyrimo viso kūno skenavimai buvo atlikti aštuonis kartus skirtingu laiku, buvo gauti priekinis ir užpakalinis vaizdai. Kraujo mėginiai, naudojami norint apskaičiuoti buvimo laiką raudonuosiuose kaulų čiulpuose, buvo paimti aštuonis kartus skirtingu laiku.

Dozimetrijos tyrimų su [¹¹¹In]-radioaktyviai žymėtu Zevalin duomenimis numatoma radiacijos dozimetrija atskiriems organams po [⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėto Zevalin skyrimo esant 15 MBq/kg ir 11 MBq/kg aktyvumui buvo paskaičiuota pagal medicininę vidaus radiacijos dozimetriją (MIRD) (3 lentelė). Nustatytos radiacijos absorbcijos dozės normaliems organams buvo žymiai mažesnės negu nustatytos viršutinės saugumo ribos. Atskirų pacientų dozimetrijos rezultatai buvo neprognozuotini [⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėto Zevalin toksiniam poveikiui.

3 lentelė
Numatoma [⁹⁰Y]-Zevalin radiacijos absorbcijos dozės

Organas	[⁹⁰ Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Vidutinė	Ribos
Blūžnis ¹	9,4	1,8 – 20,0
Kepenys ¹	4,8	2,9 – 8,1
Apatinė storojo žarnyno sienelė ¹	4,7	3,1 – 8,2
Viršutinė storojo žarnyno sienelė ¹	3,6	2,0 – 6,7
Širdies sienelė ¹	2,9	1,5 – 3,2
Plaučiai ¹	2,0	1,2 – 3,4
Sėklidė ¹	1,5	1,0 – 4,3
Plonasis žarnynas ¹	1,4	0,8 – 2,1
Raudonieji kaulų čiulpai ²	1,3	0,6 – 1,8
Šlapimo pūslės sienelė ³	0,9	0,7 – 1,3
Kaulų paviršius ²	0,9	0,5 – 1,2
Kiaušidės ³	0,4	0,3 – 0,5
Gimda ³	0,4	0,3 – 0,5
Antinksčiai ³	0,3	0,2 – 0,5
Smegenys ³	0,3	0,2 – 0,5
Krūtys ³	0,3	0,2 – 0,5
Tulžies pūslės sienelė ³	0,3	0,2 – 0,5
Raumuo ³	0,3	0,2 – 0,5
Kasa ³	0,3	0,2 – 0,5
Oda ³	0,3	0,2 – 0,5
Skrandis ³	0,3	0,2 – 0,5
Užkrūtis ³	0,3	0,2 – 0,5
Skydliaukė ³	0,3	0,2 – 0,5
Inkstai ¹	0,1	0,0 – 0,3
Visas organizmas ³	0,5	0,4 – 0,7

¹ Dėmesys skiriamas organui.

² Dėmesys skiriamas kryžkauliui.

³ Dėmesys skiriamas visam organizmui.

12. RADIOFARMACINIŲ PREPARATŲ RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Prieš pradėdami paruošimo procedūras, atidžiai perskaitykite pateikiamus nurodymus.

Būtina naudoti reikiamas sterilumą užtikrinančias technines priemones ir laikytis darbo su radioaktyviomis medžiagomis saugumo reikalavimų.

Paruošiant [⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėtą Zevalin ir nustatant jo radiocheminį grynumą, turi būti naudojamos vandens nepraleidžiančios pirštinės.

Būtina laikytis apsaugos nuo radioaktyvių medžiagų priemonių, nustatytų pagal vietinius įstatymus, kadangi radiofarmacinių preparatų skyrimas dėl išorinės radiacijos arba dėl užteršimo išsiliejus šlapimui ar vėmalais sukelia pavojų kitiems asmenims.

Itrio-90 savybės

- Rekomenduojamos šios minimalios itrio-90 savybės

Radioaktyvi koncentracija skyrimo metu	Nuo 1,67 iki 3,34 GBq/ml
Bendras išgaunamas aktyvumas skyrimo metu	≥ 1,48 GBq atitinkanti nuo 0,44 ml iki 0,89 ml itrio-90 tirpalo kiekiui
HCl koncentracija	0,035-0,045 M
Chlorido nustatymas	Teigiamas
Itrio nustatymas	Teigiamas
Itrio-90 chlorido tirpalo radiocheminis grynumas	≥ 95 % itrio-90 laisvų jonų
Bakteriniai endotoksinai	≤150 EU/ml
Sterilumas	Augimo nėra
Radionuklidinis grynumas - stroncis-90 kiekis	≤ 0,74 MBq stroncis-90 / 37 GBq itris-90
Metalų priemaišos	
Bendrai metalų*	≤50 ppm
Atskirų metalų*	≤ 10 ppm kiekvienam

* Analizuojami metalai turi būti pagrįsti specifiniu gamybos procesu. Šių metalų kontrolė gali būti atliekama proceso patvirtinimo arba preparato išleidimo testo metu.

- Papildomas testavimas, kuris gali būti reikalingas tinkamumui įvertinti

Specifinės proceso priemaišos	
Bendras organinės anglies kiekis (pvz.: organiniai chelatoriai)	Žemiau kiekybinio nustatymo ribos*
Proceso likučiai (pvz.: amoniakas, nitratai)	Žemiau kiekybinio nustatymo ribos *
Bendras alfa priemaišų kiekis	Žemiau kiekybinio nustatymo ribos *
Bendras kitų beta priemaišų kiekis (ne-stroncis-90)	Žemiau kiekybinio nustatymo ribos *
Bendras gama priemaišų kiekis	Žemiau kiekybinio nustatymo ribos *

* Jei duomenys yra virš kiekybinio nustatymo ribos, būtina atlikti išleidimo testą arba atlikti proceso patvirtinimo metu.

Nurodymai, kaip radioaktyviai ženklinti Zevalin itriu-90:

[⁹⁰Y]-radioaktyviai ženklintam Zevalin ruošti privalo būti vartojamas aukščiau nurodytos kokybės sterilus, neturintis pirogenų itrio-90 chloridas.

Prieš radioaktyvų ženklinimą šaltą Zevalin rinkinį, laikytą šaldytuve, atneškite į 25 °C kambario temperatūros patalpą.

Nuvalykite visų šaltų rinkinio flakonų ir itrio-90 chlorido flakono guminius kamštelius tam skirtu alkoholiu suvilgytu tamponu ir leiskite išdžiūti.

Įdėkite šaltą rinkinio reakcijos flakoną į tinkamą pilstymo apsauginį gaubtą (plastikinį, izoliuotą švinu).

1 etapas. Perkelkite natrio acetato tirpalą į reakcijos flakoną

Naudodami 1-ml sterilų švirkštą perkelkite natrio acetato tirpalą į reakcijos flakoną. Pridedamo natrio acetato tirpalo tūris yra tolygus 1,2 karto 2-me etape nurodytam itrio-90 chlorido tūriui.

2 etapas. Perkelkite itrio-90 chloridą į reakcijos flakoną

Steriliu švirkštu aseptiškai perkelkite 1500 MBq itrio-90 chloridą į reakcijos flakoną, kuriame yra natrio acetato tirpalas, perkeltas 1 etapo metu. Visiškai sumaišykite, padengdami visą reakcijos flakono vidinį paviršių. Sumaišykite apversdami, ritinėdami talpą, nesukelkite putų ir neplakite tirpalo.

3 etapas. Perkelkite ibritumomabo tiuksetano tirpalą į reakcijos flakoną

Naudodami 2-3 ml sterilų švirkštą, perkelkite 1,3 ml ibritumomabo tiuksetano tirpalą į reakcijos flakoną. Visiškai sumaišykite padengdami visą reakcijos flakono vidinį paviršių. Sumaišykite apversdami, ritinėdami talpą, nesukelkite putų ir neplakite tirpalo.

Palaikykite itrio-90 chlorido/acetato/ibritumomabo tiuksetano tirpalą kambario temperatūroje penkias minutes. Jei ženklinimas truks ilgiau negu šešias arba trumpiau negu keturias minutes, radioaktyvus inkorporavimas bus nepakankamas.

4 etapas. Perkelkite buferinį mišinį į reakcijos flakoną

Naudodami 10-ml švirkštą, turintį didelio skersmens adatą (18-20 G), ištraukite buferinį mišinį, bendras tūris yra 10 ml.

Po 5 minučių inkubacinio laikotarpio iš reakcijos flakono ištraukite tokį pat oro kiekį kaip ir buferinio mišinio, kad būtų normalizuotas slėgis; iš karto po to švelniai pilkite buferinį mišinį reakcinio flakono šonu nutraukdami inkubaciją. Nesukelkite putų, nekratykite ir neplakite mišinio.

5 etapas. [⁹⁰Y]-radioaktyviai ženklinto Zevalin tirpalo specifinio radioaktyvumo nustatymas

Radioaktyviai ženklinto preparato radiocheminis grynumas yra tinkamas, kai daugiau negu 95 % itrio-90 yra inkorporuojama į monokloninį antikūną.

Prieš skyrimą pacientui paruošto [⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėto Zevalin radioaktyvaus inkorporavimo procentas privalo būti patikrintas pagal žemiau pateiktą procedūrą.

Atsargiai! Pacientui skiriama dozė neturėtų viršyti 1200 MBq.

Instrukcijos radioaktyvaus inkorporavimo procentui nustatyti

Radioaktyvaus inkorporavimo analizė radiocheminiam grynumui nustatyti yra atliekama naudojant greitai eigę plono sluoksnio chromatografiją (Instant thin layer chromatography - ITLC) ir turi būti atlikta pagal šią procedūrą.

Reikalingos medžiagos, kurios nepateiktos Zevalin rinkinyje:

- Kamera chromatografijai;
- Mobilio fazė: natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalas, nebakteriostatinis;
- ITLC juostelės (pvz.: ITLC TEC kontrolės chromatografinės juostelės, Biodex, Shirley, New York, JAV, Art. Nr. 150-772 arba ekvivalentiškos, matmenys: maždaug 0,5-1 cm x 6 cm);
- Scintiliacijos flakonai;
- Skystas scintiliacijos kokteilis (pvz.: Ultima Gold, katalogo Nr. 6013329, Packard Instruments, JAV arba ekvivalentiškas).

Analizės procedūra:

- 1.) Pridėkite apytiksliai 0,8 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo į chromatografinę kamerą, įsitikinę, kad skystis nepalies 1,4 cm startinės žymės ant ITCL juostelės.
- 2.) Naudodami 1 ml insulino švirkštą, turintį nuo 25- iki 26-G adatą, perkelkite [⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėto Zevalin lašą (7-10 µl) ant ITLC juostelės startinės žymės. Mėginio lašus uždėkite ant trijų ITLC juostelių. Prieš [⁹⁰Y]-radioaktyviai žymėto Zevalin uždėjimą ant ITLC juostelės gali reikėti jį atskiesti (1:100).
- 3.) Įdėkite ITLC juostelę į chromatografinę kamerą ir leiskite, kad tirpiklio priekis pasiektų 5,4 cm žymę.
- 4.) Išimkite ITLC juostelę ir perkirpkite per pusę prie 3,5 cm pjovimo linijos. Įdėkite kiekvieną pusę į atskirus scintiliacijos flakonus, į kuriuos turi būti pridėta 5 ml LSC kokteilio (pvz.: Ultima Gold, katalogo Nr. 6013329, Packard Instruments, JAV arba ekvivalentiškas). Nustatykite kiekvieno flakono duomenis per vieną minutę (SPM), naudodami beta skaitiklį arba kitą tinkamą skaitiklį, užfiksuokite grynus (neto) skaitiklio duomenis, patikslintus dėl aplinkos radiacijos.
- 5.) Radioaktyvus cheminis grynumas (RCG) apskaičiuojamas taip:
- 6.) Vidutinis procentinis RCG = $\frac{\text{grynasis apatinės pusės SPM} \times 100}{\text{grynasis viršutinės pusės SPM} + \text{grynasis apatinės pusės SPM}}$
- 7.) Jei vidutinis radiocheminis grynumas yra mažesnis negu 95 %, preparatas neturėtų būti skiriamas.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti farmakologinio budrumo plane, pateiktame registracijos bylos 1.8.2 modulio rizikos valdymo plano (RVP) 1.1 versijoje ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zevalin 1,6 mg/ ml radiofarmacinių preparatų rinkinys infuziniam tirpalui
Ibritumomabo tiuksetanas [⁹⁰Y]

2. VEIKLIOJI (–IOS) MEDŽIAGA (–OS) IR JOS (–Ū) KIEKIS (–IAI)

Viename flakone yra 3,2 mg ibritumomabo tiuksetano*, kurį reikia praskiesti 2 ml tirpale (1,6 mg/ml).

* rekombinantinis pelių IgG₁ monokloninis antikūnas, gaminamas naudojant DNR technologiją
Kinijos žiurkėno kiaušidės (KŽK) ląstelių linijoje, konjuguotas su chelatininiu agentu MX-DTPA.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Ibritumomabo tiuksetano flakonas:

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

Natrio acetato flakonas:

Natrio acetatas
Injekcinis vanduo

Buferinio tirpalo flakonas:

Žmogaus albumino tirpalas
Natrio chloridas
Dinatrio fosfato dodekahidratas
Natrio hidroksidas
Kalio–divandenilio fosfatas
Kalio chloridas
Pentetinė rūgštis
Vandenilio chlorido rūgštis, praskiesta
Injekcinis vanduo

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Radiofarmacinių preparatų rinkinys infuziniam tirpalui.

Vienas ibritumomabo tiuksetano flakonas

2 ml natrio acetato tirpalas

10 ml buferinis tirpalas

Tuščias reakcijos flakonas (10 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (–AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vaistinį preparatą skirti gali tik įgalioti medicinos darbuotojai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Rekomenduojama vartoti tuoj pat po radioaktyvaus žymėjimo. Cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 8 valandas esant 2°C - 8°C temperatūrai ir saugant nuo šviesos.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Užterštos medžiagos turi būti sunaikintos nustatytu būdu kaip radioaktyvios atliekos.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/264/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

IBRITUMOMABO TIUKSETANO TIRPALO FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmacinių preparatų rinkinys
Ibritumomabo tiuksetano tirpalas
Intraveninė infuzija, paruošus.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3,2 mg/2 ml

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

NATRIO ACETATO FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmacinių preparatų rinkinys
Natrio acetato tirpalas
Intraveninė infuzija, paruošus.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUFERINIO TIRPALO FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmacinių preparatų rinkinys
Buferinis tirpalas
Intraveninė infuzija, paruošus.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 ml

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
REAKCIJOS FLAKONAS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmacinių preparatų rinkinys
Reakcijos flakonas
Intraveninė infuzija, leidžiama paruošus.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Tuščias

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmacinių preparatų rinkinys infuziniam tirpalui Ibritumomabo tiuksetanas [⁹⁰Y]

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zevalin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš tai, kai Jums bus skirtas Zevalin
3. Kaip vartoti Zevalin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zevalin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. KAS YRA ZEVALIN IR KAM JIS VARTOJAMAS

Šis vaistas yra radiofarmacinis preparatas, skirtas tik gydymui.

Zevalin yra rinkinys, skirtas ruošti veikliajai medžiagai ibritumomabo tiuksetanui [⁹⁰Y], radioaktyviaja medžiaga itriu-90 (⁹⁰Y) ženklintam monokloniniam antikūniui. Zevalin jungiasi prie baltymo (CD20) tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (B-ląstelių) paviršiuje ir spinduliuote jas žudo.

Zevalin skiriamas pacientams, sergantiems tam tikrų pogrupių B-ląstelių ne Hodžkino limfoma (NHL) (CD20+ neskausminga arba transformuota B-ląstelių NHL), gydyti, jei ankstesnis gydymas kitu monokloniniu antikūnu – rituksimabu – buvo neveiksmingas arba nustojo veikti (refraktorinė arba pakartotinė liga).

Zevalin taip pat skiriamas anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems folikuline limfoma. Preparatas vartojamas **konsolidaciniam** gydymui, siekiant pagerinti limfomos ląstelių skaičiaus mažėjimą (remisija) po pirminio chemoterapijos kurso.

Zevalin vartojimas yra susijęs su mažų radioaktyvumo kiekių poveikiu. Gydytojas ir branduolinės medicinos gydytojas nusprendė, kad procedūros su šiuo radiofarmaciniu preparatu klinikinė nauda Jums bus didesnė už radiacijos keliamą riziką.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ TAI, KAI JUMS BUS SKIRTAS ZEVALIN

Zevalin vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) bet kuriai iš šių medžiagų:
 - ibritumomabo tiuksetanui, itrio chloridui arba bet kuriai pagalbinei Zevalin medžiagai (sąrašas pateiktas 6 skyriuje „Zevalin sudėtis“);
 - rituksimabui arba kitiems pelių baltymams;
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį (taip pat žr. skyrių „Nėštumo ir žindymo laikotarpis“).

Specialių atsargumo priemonių reikia

Toliau nurodytais atvejais Zevalin vartoti nerekomenduojama, nes vartojimo saugumas ir veiksmingumas neištirtas:

- **jei daugiau nei ketvirtadalį** kaulų čiulpų sudaro piktybiškos nenormalios ląstelės;
- **jei daugiau kaip ketvirtadaliui** Jūsų kaulų čiulpų skiriama **išorinė spindulinė radiacija** (radioaktyvios terapijos tipas);
- **jei Jums skiriamas Zevalin ir Jūsų kraujo trombocitų skaičius yra mažesnis negu 100 000/mm³**;
- **jei po chemoterapijos Jūsų kraujyje trombocitų skaičius yra mažesnis nei 150 000/mm³**;
- **jei Jūsų baltųjų kraujo kūnelių skaičius yra mažesnis nei 1 500/mm³**;
- **jei praeityje Jums buvo transplantuoti kaulų čiulpai arba kraujo kamieninės ląstelės.**

Jei Jums buvo skirti kiti baltymai (ypač pelių) prieš pradedant gydymą Zevalin, tikėtina, kad Jums gali atsirasti alerginė reakcija. Todėl Jums gali būti reikalingi specialių antikūnų testai.

Taip pat Zevalin nerekomenduojama skirti pacientams, sergantiems ne Hodžkino limfoma, apimančia galvos smegenis ir (arba) nugaros smegenis, nes šie pacientai į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti.

Vaikams

Zevalin nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nėra.

Senyviems pacientams

Duomenų apie vartojimą pagyvenusiems (≥ 65 metų) pacientams yra nedaug. Bendrų saugumo ar veiksmingumo skirtumų tarp sveikų šių ir jaunesnių pacientų nenustatyta.

Kiti vaistai ir Zevalin

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pavyzdžiui, Jūsų gydytojas turės pertraukti gydymą augimo faktoriais, pvz., filgrastimu, tris savaites prieš skirdamas Zevalin ir dvi savaites po gydymo Zevalin pabaigos.

Jei Jums Zevalin buvo skirtas praėjus mažiau nei 4 mėnesiams po kito chemoterapinio gydymo, kurio metu skiriamas vaistas fludarabinas, jums gali būti didesnė kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo rizika.

Pasakykite gydytojui, kad vartojote Zevalin, jeigu Jus reikia skiepyti po preparato vartojimo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo metu Zevalin vartoti negalima. Prieš pradedant gydymą, gydytojas atliks tyrimus, kad atmestų nėštumo galimybę. Vaisingo amžiaus moterys bei vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zevalin metu ir paskui bent vienerius metus.

Yra rizika, kad Zevalin jonizuojanti radiacija gali pakenkti kiaušidėms ir sėklidėms. Paklauskite gydytojo, kaip tai gali Jus paveikti, ypač jei planuojate ateityje planuojate turėti vaikų.

Moterims negalima žindyti kūdikio gydymo metu ir paskui bent 12 mėnesių.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zevalin gali veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, kadangi galvos svaigimas yra dažnas šalutinis poveikis. Būkite atsargūs, kol įsitikinsite, kad neįsijaučiate vaistų šalutinio poveikio.

Zevalin sudėtyje yra natrio

Priklausomai nuo radioaktyvumo koncentracijos, šioje vaisto dozėje gali būti 28 mg natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. KAIP VARTOTI ZEVALIN

Radiofarmacinių preparatų vartojimą, ruošimą ir atliekų tvarkymą reglamentuoja griežti įstatymai. Zevalin reikia vartoti tik specialiai kontroliuojamose patalpose. Šį preparatą ruoš ir Jums leis tik kvalifikuoti ir išmokyti saugiai jį naudoti žmonės. Šie žmonės specialiai rūpinsis saugiu šio preparato naudojimu ir nuolat informuos Jus apie savo veiksmus.

Zevalin dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio, kraujo trombocitų skaičiaus ir nuo to, kam Zevalin vartojamas (indikacija). Didžiausia dozė neturi viršyti 1200 MBq (megabekerelių, radioaktyvumo matavimo vienetų).

Zevalin vartojamas su kitu vaistu, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos rituksimabo. Per du apsilankymus medicinos įstaigoje, su 7–9 dienų pertrauka, iš viso Jums bus suleistas 3 infuzijos.

- 1 dieną Jums bus sulašinta viena rituksimabo infuzija.
- 7, 8 arba 9 dieną Jums bus sulašinta viena rituksimabo infuzija, netrukus po to (per 4 valandas) sulašinama viena Zevalin infuzija.

Rekomenduojama dozė yra:

Folikuline limfoma sergančių pacientų konsolidaciniam gydymui

- Įprasta dozė yra 15 MBq/kg kūno svorio.

Pakartotine arba refraktorine ne Hodžkino limfoma sergančių pacientų, nereaguojančių į rituksimabą, gydymui

- Įprasta dozė yra 11 arba 15 MBq/kg kūno svorio, priklausomai nuo trombocitų kiekio.

Zevalin ruošimas

Zevalin nėra vartojamas iš karto; pirma sveikatos priežiūros specialistas jį turi paruošti. Rinkinys leidžia jungti antikūną ibritumomabo tiuksetaną su radioaktyviu izotopu itriu ⁹⁰Y (radioaktyvus žymėjimas).

Kaip Zevalin vartojamas

Zevalin suleidžiamas intravenine infuzija (lašinama į veną), kuri paprastai trunka 10 minučių.

Po Zevalin infuzijos sulašinimo

Radiacijos kiekis, kurį Jūsų organizmas gaus dėl Zevalin, yra mažesnis negu gaunamas radioaktyvios terapijos metu. Didžioji radioaktyvios medžiagos dalis suirs organizme, mažas radioaktyvių medžiagų kiekis bus šalinamas iš Jūsų organizmo su šlapimu. Todėl po Zevalin infuzijos vieną savaitę po kiekvieno šlapinimosi reikia ypač gerai nusiplauti rankas.

Po gydymo Jūsų gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus, kad galėtų stebėti kraujo trombocitų ir baltųjų kraujo kūnelių kiekius. Jie paprastai sumažėja praėjus apytiksliai dviems mėnesiams po gydymo pradžios.

Jeigu po gydymo Zevalin Jūsų gydytojas ketina Jums skirti kitą antikūną, Jums gali būti reikalingi specialių antikūnų testai. Gydytojas pasakys, ar ši nuostata tinka Jums.

Ką daryti pavartojus per didelę Zevalin dozę?

Jei Jums pasireikš nepageidaujamas poveikis, gydytojas Jus atitinkamai gydys. Pavyzdžiui, Jūsų gydytojas gali nutraukti Zevalin vartojimą ir gydyti augimo faktoriais arba Jūsų pačių kamieninėmis ląstelėmis.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Zevalin, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pasakykite savo gydytojui **nedelsdami**, jei pastebėjote bet kurį iš šių simptomų:

- **infekciją:** karščiavimą, šalčio krėtimą
- **kraujo užkrėtimą (sepsi):** karščiavimą ir šalčio krėtimą, psichikos pokyčius, dažną kvėpavimą, širdies ritmo padažnėjimą, sumažėjusį šlapimo kiekį, mažą kraujospūdį, šoką, kraujavimo ar krešėjimo sutrikimą
- **plaučių infekcijas (pneumoniją):** kvėpavimo pasunkėjimą
- **mažą kraujo ląstelių skaičių:** neįprastą kraujosruvų susidarymą, didesnę negu paprastai kraujavimą po sužeidimo, karščiavimą arba jei jausitės neįprastai pavargęs arba Jums trūks oro
- **sunkias gleivinių reakcijas**, kurios gali pasireikšti po Zevalin ir (arba) rituksimabo vartojimo praėjus kelioms dienoms ar mėnesiams. Gydytojas nedelsiant nutrauks gydymą
- **ekstravazaciją** (infuzinio tirpalo patekimą į aplinkinius audinius): skausmą, deginimo pojūtį, dilginimą arba kitą reakciją infuzijos vietoje po vartojimo. Gydytojas nedelsiant nutrauks infuziją ir pradės ją iš naujo į kitą veną
- **alergines (padidėjusio jautrumo) reakcijas / reakcijas į infuziją:** alerginių reakcijų / reakcijų į infuziją simptomai gali būti odos reakcijos, pasunkėjęs kvėpavimas, patinimas, niežėjimas, raudonis, šalčio krėtimas, svaigulys (galintis rodyti sumažėjusį kraujospūdį). Priklausomai nuo reakcijos tipo ir (arba) sunkumo gydytojas nuspręs, ar reikia nedelsiant nutraukti gydymą.

Šalutinis poveikis, pažymėtas žvaigždute (*), kai kuriais atvejais klinikiniuose tyrimuose arba poregistraciniame laikotarpyje baigėsi mirtimi.

Šalutinis poveikis, pažymėtas dviem žvaigždutėmis (**), buvo papildomai stebimas, taikant konsolidacinį gydymą.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- sumažėjęs trombocitų, baltųjų ir raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (*trombocitopenija, leukocitopenija, neutropenija, anemija*)*
- šleikštulys (*pykinimas*)
- silpnumas, karščiavimas, šalčio krėtimas (*drebulys*)
- infekcija*
- nuovargis**
- raudonos dėmelės po oda (*petechijos*)**

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- kraujo užkrėtimas (*sepsis*)*, plaučių infekcija (*pneumonija*)*, šlapimo takų infekcija, grybelinės burnos infekcijos, pvz., burnos pienligė (*burnos kandidozė*)
- kitas su krauju susijęs vėžys (*mielodisplazijos sindromas (MDS) / ūminė mieloidinė leukemija (ŪML)*)*, **; naviko skausmas
- karščiavimas su baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimu (*karštinė neutropenija*), visų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (*pancitopenija*)*, mažesnis limfocitų kiekis (*limfocitopenija*)
- alerginės (*padidėjusio jautrumo*) reakcijos
- didelis apetito nebuvimas (*anoreksija*)
- nerimo pojūtis, miego sutrikimas (*nemiga*)
- galvos svaigimas, galvos skausmas
- kraujavimas dėl mažo trombocitų kiekio*
- kosulys, sloga
- vėmimas, skrandžio (*pilvo*) skausmas, viduriavimas, nevirškinimas, gerklės dirginimas, vidurių užkietėjimas
- išbėrimas, niežulys

- sąnarių skausmas (*artralgija*), raumenų skausmas (*mialgija*), nugaros skausmas, sprando skausmas
- skausmas, gripą primenantys simptomai, bloga savijauta (*negalavimas*), tinimas, kurį sukelia skysčių kaupimasis rankose, kojose ir kituose audiniuose (*periferinė edema*), padidėjęs prakaitavimas
- padidėjęs kraujospūdis**
- sumažėjęs kraujospūdis**
- menstruacijų nebuvimas (amenorėja)**

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- greitas širdies ritmas (*tachikardija*)

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- gerybinis smegenų navikas (*meningioma*)
- kraujavimas galvoje dėl mažo trombocitų kiekio kraujyje*

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas

- odos ir gleivinių reakcija (įskaitant *Stevens–Johnson sindromą*)*
- infuzinio tirpalo patekimas į aplinkinius audinius (*ekstravazacija*), sukeliantis odos uždegimą (*dermatitą infuzijos vietoje*) ir lupimąsi (*deskvamaciją infuzijos vietoje*) arba opas injekcijos vietoje
- audinių pažeidimas aplink limfinės sistemos navikus ir komplikacijos dėl limfomos padidėjimo

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema***. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. KAIP LAIKYTI ZEVALIN

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Zevalin vartoti negalima.

Šis vaistas bus laikomas sveikatos priežiūros specialisto.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti pagal vietines radioaktyviųjų medžiagų laikymo taisykles.

Rekomenduojama vartoti tuoj pat po radioaktyvaus žymėjimo. Cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 8 valandas esant 2 °C – 8 °C temperatūrai ir saugant nuo šviesos.

6. PAKUOTĖS TURINYS IR KITA INFORMACIJA

Zevalin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ibritumomabo tiuksetanas. Kiekviename flakone yra 3,2 mg ibritumomabo tiuksetano 2 ml tirpale (1,6 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra
 - *ibritumomabo tiuksetano flakone*: natrio chloridas, injekcinis vanduo
 - *natrio acetato flakone*: natrio acetatas, injekcinis vanduo

- *buferinio mišinio flakone*: žmogaus albumino tirpalas, natrio chloridas, dinatrio fosfato dodekahidratas, natrio hidroksidas, kalio divandenilio fosfatas, kalio chloridas, penteto rūgštis, praskiesta vandenilio chlorido rūgštis pH koreguoti, injekcinis vanduo.

Bendrame 10 ml tūrio galutiniame mišinyje po radioaktyvaus žymėjimo yra 2,08 mg [⁹⁰Y] ibritumomabo tiuksetano.

Zevalin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zevalin yra radiofarmacinio preparato rinkinys infuziniam tirpalui, kuriame yra:

- Vienas stiklinis ibritumomabo tiuksetano flakonas su 2 ml skaidraus, bespalvio tirpalo.
- Vienas stiklinis natrio acetato flakonas su 2 ml skaidraus, bespalvio tirpalo.
- Vienas stiklinis buferinio mišinio flakonas su 10 ml skaidraus, nuo geltonos iki gintaro spalvos tirpalo.
- Vienas stiklinis reakcijos flakonas (tuščias).

Registruotojas

Spectrum Pharmaceuticals B.V.

Prins Bernhardplein 200

1097 JB Amsterdam

Nyderlandai

Gamintojas

CIS bio international

RN 306- Saclay

B.P. 32

91192 Gif-sur-Yvette Cedex

Prancūzija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

IV PRIEDAS

**MOKSLINĒS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĒJIMO (-Ū) SĀLYGŪ KEITIMO
PAGRINDAS**

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) ibritumomabo tiuksetano periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

PRAC nuomone, PCS 4.8 skyriuje informaciją apie mielodisplastinį sindromą (MDS) / ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML) dar reikia patikslinti. Reikia nurodyti, kad šiai nepageidaujamai reakcijai į vaistą priskiriamas dažnis „dažni“ nustatytas atliekant konsolidacinio gydymo po remisijos indukcijos tyrimą, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti folikuline limfoma sergantys pacientai. NRV aprašymą tame pačiame PCS skyriuje reikia atitinkamai pataisyti, paaiškinant, kurie teiginiai yra susiję su kiekviena iš dviejų indikacijų (konsolidacinis gydymas sergant folikuline limfoma, palyginti su pakartotine arba refraktorine ne Hodžkino limfoma (NHL)). Pakuotės lapelį taip pat reikia atitinkamai pataisyti.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl ibritumomabo tiuksetano, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ibritumomabo tiuksetano, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.