

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmaceutiskais komplekts (kits) infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Zevalin ir pieejams kā komplekts ar radioaktīvo izotopu itriju-90 iezīmēta ibritumomaba tiuksetāna sagatavošanai.

Komplekts satur vienu ibritumomaba tiuksetāna flakonu, vienu nātrija acetāta flakonu, vienu bufera flakonu un vienu tukšu reakcijas flakonu. Radionuklīds komplektā nav iekļauts.

Viens ibritumomaba tiuksetāna flakons satur 3,2 mg ibritumomaba tiuksetāna* (ibritumomab tiuxetan) 2 ml šķīduma (1,6 mg vienā ml).

* Peļveidīgo IgG₁ monoklonālā antiķiela, kas iegūta, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju, Ķīnas kāmjā olnīcu (CHO) šūnās un savienota ar helatējošu vielu MX-DTPA.

Galīgais sastāvs pēc iezīmēšanas ar radioaktīvo izotopu satur 2,08 mg ibritumomaba tiuksetāna [⁹⁰Y] kopējā 10 ml tilpumā.

Palīģvielas

Zāļu viena deva var saturēt līdz 28 mg nātrija, atkarībā no radioaktivitātes koncentrācijas. Tas jāņem vērā pacientiem, kas lieto diētu ar samazinātu sāls daudzumu.

Pilnu palīģvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Radiofarmaceutiskais komplekts (kits) infūzijām.

Ibritumomaba tiuksetāna flakons: caurspīdīģs, bezkrāsains šķīdums.

Nātrija acetāta flakons: caurspīdīģs, bezkrāsains šķīdums.

Bufera flakons: dzeltens līdz dzintarkrāsas caurspīdīģs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zevalin ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

Ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētais Zevalin ir paredzēts lietošanai kā nostiprinošas terapijas līdzeklis iepriekš neārstētiem folikulārās limfomas pacientiem pēc remisijas indukcijas. Zevalin lietošanas priekšrocība pēc rituksimaba terapijas kombinācijā ar ķīmijterapiju vēl nav noteikta.

Ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētais Zevalin ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar rituksimaba recidivējošu vai refraktāru CD20+ folikulāru B-šūnu ne-Hodžkina limfomu (NHL).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētu Zevalin drīkst saņemt, lietot un ievadīt tikai kvalificēti speciālisti, un tas jāģagatavo atbilstoši radioloģiskā drošuma un farmaceitiskās kvalitātes prasībām (lai iegūtu sīkāku informāciju, skatīt arī 4.4., 6.6. apakšpunktu un 12. punktu).

Devas

Zevalin drīkst lietot tikai pēc iepriekšējas ārstēšanas ar rituksimabu. Lai uzzinātu vairāk par rituksimaba lietošanu, lūdzu, skatiet rituksimaba Zāļu aprakstu.

Ārstēšanas režīms sastāv no divām intravenozām rituksimaba ievadīšanām un vienas ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmēta Zevalin šķīduma ievadīšanas šādā secībā:

1. diena: intravenoza 250 mg/m² rituksimaba infūzija.

7. vai 8., vai 9. diena:

- intravenoza 250 mg/m² rituksimaba infūzija neilgi (4 stundu laikā) pirms ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmēta Zevalin šķīduma ievadīšanas,
- ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmēta Zevalin šķīduma 10 minūšu intravenoza infūzija.

Atkārtota lietošana: dati par atkārtotu pacientu ārstēšanu, izmantojot Zevalin, nav pieejami.

Ieteicamā ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmēta Zevalin šķīduma radioaktivitātes deva ir šāda:

Rituksimaba recidivējošas vai refraktāras CD20+ folikulāras B-šūnu ne-Hodžkina limfomas (NHL) ārstēšana:

- pacientiem ar $\geq 150\,000$ trombocītiem/mm³: 15 MBq/ķermeņa masas kg,
- pacientiem ar 100 000–150 000 trombocītiem/mm³: 11 MBq/kg.

Maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 1200 MBq.

Atkārtota lietošana: dati par atkārtotu pacientu ārstēšanu, izmantojot ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētu Zevalin, nav pieejami.

Nostiprinoša terapija pēc remisijas indukcijas iepriekš neārstētiem pacientiem ar folikulāru limfomu

- pacientiem ar $\geq 150\,000$ trombocītiem/mm³: 15 MBq/kg, nepārsniedzot 1200 MBq,
- pacienti ar mazāk nekā 150 000 trombocītiem vienā mm³, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Atkārtota lietošana: dati par atkārtotu pacientu ārstēšanu, izmantojot ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētu Zevalin, nav pieejami.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Zevalin nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pieejama informācija informācijas par drošumu un efektivitāti.

Vecāki cilvēki

Informācija par gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadus veciem) ir ierobežota. Kopumā nav novērotas drošuma vai efektivitātes atšķirības šiem pacientiem un gados jaunākiem pacientiem.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem drošums un efektivitāte nav pētīta.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem drošums un efektivitāte nav pētīta.

Lietošanas veids

Ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētu Zevalin šķīdumu jāsaņem atbilstoši 12. punktam.

Pirms ievadīšanas pacientam jāpārbauda sagatavotā, ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētā Zevalin radioaktīvās iezīmes iesaistīšanas procents atbilstoši 12. punktā noteiktajai procedūrai. Ja vidējā radioķīmiskā tīrība ir mazāka nekā 95%, preparātu nedrīkst ievadīt.

Sagatavotais šķīdums ir jāievada lēnas intravenozas infūzijas veidā 10 minūšu laikā. Infūziju nedrīkst ievadīt kā intravenozu *bolus* injekciju.

Ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētu Zevalin var ievadīt tieši, apturot plūsmu no infūzijas maisiņa un ievadot zāles tieši sistēmā. Sistēmā starp pacientu un infūzijas portu ir jābūt 0,2 vai 0,22 mikronu filtram ar zemu proteīnu saistīšanas spēju. Pēc Zevalin infūzijas sistēma jāizskalo ar vismaz 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret ibritumomaba tiuksetānu, itrija hlorīdu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret rituksimabu vai citiem no peļveidīgajiem iegūtajiem proteīniem.
- Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tā kā Zevalin režīms ietver rituksimabu, skatīt arī rituksimaba Zāļu aprakstu.

Ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētu Zevalin drīkst saņemt, lietot un ievadīt tikai kvalificēti speciālisti, kam ir atbilstoša valsts institūciju atļauja lietot un rīkoties ar radionukleīdiem tam speciāli paredzētā vietā slimnīcā. Tā saņemšanu, sagatavošanu, lietošanu, pārvietošanu, uzglabāšanu un iznīcināšanu regulē vietējo pārraudzības institūciju noteikumi un/vai atbilstošas atļaujas/licences. Radiofarmaceutiskos preparātus lietotājam jā sagatavo atbilstoši radiācijas drošuma un farmaceitiskās kvalitātes prasībām. Jāievēro atbilstoši sterilitāti nodrošinošie piesardzības pasākumi, kas atbilst zāļu Labas ražošanas prakses prasībām.

Infūzijas jāievada stingrā pieredzējuša ārsta uzraudzībā, un nekavējoties jābūt pieejamam pilnam reanimācijas aprīkojumam (lai iegūtu informāciju par piesardzības pasākumiem, kas jāievēro darbā ar radiofarmaceutiskiem preparātiem, skatīt arī 4.2. apakšpunktu un 12. punktu).

Ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētu Zevalin nedrīkst ievadīt pacientiem, kuriem, iespējams, var rasties dzīvībai bīstamas hematoloģiskas toksicitātes pazīmes.

Zevalin nedrīkst ievadīt turpmāk minētajiem pacientiem, jo nav noteikts drošums un efektivitāte:

- > 25% kaulu smadzeņu ir infiltrētas ar limfomas šūnām,
- iepriekš saņemta ārēja staru terapija, kas skārusi vairāk nekā 25% aktīvo kaulu smadzeņu,
- trombocītu skaits < 100 000/mm³ (monoterapija) un < 150 000/mm³ (nostiprinošā terapija),
- neitrofilo leukocītu skaits < 1 500/mm³,
- iepriekš veikta kaulu smadzeņu transplantācija vai cilmes šūnu ievadīšana.

- *Hematoloģiskā toksicitāte*

Īpaša piesardzība jāievēro attiecībā uz kaulu smadzeņu izsīkumu. Vairumam pacientu Zevalin ievadīšana (pēc iepriekšējās ārstēšanas ar rituksimabu) izraisa smagu un ilgstošu citopēniju, kas pārsvarā ir atgriezeniska (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pēc Zevalin terapijas reizi nedēļā jākontrolē pilna asins aina un jānosaka trombocītu skaits, līdz rādītāji normalizējas vai atbilstoši klīniskajām indikācijām. Hematoloģiskās toksicitātes risks var būt palielināts, ja iepriekš saņemta terapija ar fludarabīnu saturošiem režīmiem (lai iegūtu sīkāku informāciju, skatīt 4.5. apakšpunktu).

- *Ārstēšana ar augšanas faktoriem*

Pacienti nedrīkst saņemt augšanas faktora terapiju, piemēram, G-CSF, 3 nedēļas pirms Zevalin ievadīšanas, kā arī 2 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas, lai pareizi novērtētu kaulu smadzeņu rezerves un sakarā ar iespējamu ātri dalošos mieloīdo šūnu jutību pret radiāciju (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

- *Cilvēka antivielas pret peļveidīgo antivielām*

Pacientiem, kas ir saņēmuši proteīnus, kas iegūti no peļveidīgajiem, pirms Zevalin ievadīšanas ir jāpārbauda uz cilvēka antivielām pret peļveidīgo antivielām (HAMA – *human anti-mouse antibodies*). Pacientiem, kam ir izveidojušās HAMA, ievadot Zevalin vai citus proteīnus, kas iegūti no peļveidīgajiem, var rasties alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas.

Pēc Zevalin lietošanas un pirms turpmākas terapijas ar proteīniem, kas iegūti no peļveidīgajiem, pacienti parasti jāpārbauda uz HAMA.

- *Infūzijas reakcijas*

Zevalin ievadīšanas laikā, pirms kuras veikta iepriekšēja ārstēšana ar rituksimabu, vai pēc Zevalin ievadīšanas var attīstīties infūzijas reakcijas. Infūzijas reakciju pazīmes un simptomi var būt šādi: reibonis, klepus, slikta dūša, vemšana, izsitumi, nieze, tahikardija, astēnija, drudzis un drebuļi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Smagu infūzijas reakciju gadījuma ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

- *Paaugstināta jutība*

Pēc Zevalin ievadīšanas bieži novēro paaugstinātas jutības reakcijas. Smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilakse, attīstās < 1% pacientu (skatīt arī 4.8. apakšpunktu). Paaugstinātas jutības reakciju gadījumā Zevalin infūzija nekavējoties jāpārtrauc. Zālēm paaugstinātas jutības reakciju novēršanai, piemēram, adrenalinam, antihistamīniem un kortikosteroīdiem, jābūt sagatavotām un ērti pieejamām gadījumā, ja rituksimaba vai Zevalin ievadīšanas laikā rodas alerģiska reakcija.

- *Smagas ādas-gļotādu reakcijas*

Saistībā ar Zevalin lietošanu pēc iepriekšējas ārstēšanas ar rituksimabu ziņots par smagām ādas-gļotādu reakcijām, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu, no kurām dažas beigušās ar letālu iznākumu. Reakciju parādīšanās sākums variēja no dažām dienām līdz mēnešiem. Pacienti, kuriem novēro smagas gļotādu vai ādas reakcijas, Zevalin terapija jāpārtrauc.

- *Kontracepcija*

Ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem par iedarbību uz auglību un reproduktīvo funkciju nav veikti. Pastāv risks, ka jonizējošais starojums, kas rodas no ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētā Zevalin, var toksiski iedarboties uz sievietes un vīriešu gonādām. Sakarā ar savienojuma raksturu, sievietēm reproduktīvā vecumā, kā arī vīriešiem, Zevalin saņemšanas laikā un līdz 12 mēnešus pēc tam ir jālieto efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt arī 4.6. un 5.2. apakšpunktu).

- *Imunizācija*

Pēc Zevalin terapijas imunizācijas drošums un efektivitāte, izmantojot vakcīnas, sevišķi dzīvu vīrusu vakcīnas, nav pētīta. Tā kā pastāv vīrusu infekciju attīstības risks, pacientiem, kas nesen saņēmuši Zevalin, neiesaka ievadīt dzīvu vīrusu vakcīnas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāņem vērā, ka pēc Zevalin terapijas var būt pavājināta primārā vai atmiņas humorālā atbildes reakcija pēc jebkādas vakcinācijas.

- *NHL ar CNS iesaistīšanos*

Pacienti ar CNS limfomu klīniskajos pētījumos iekļauti netika, tāpēc par šiem pacientiem informācija nav pieejama. Tādēļ NHL pacientiem ar CNS iesaistīšanos Zevalin lietošana nav ieteicama.

- *Ekstravazācija*

Zevalin injekcijas laikā nepieciešams rūpīgi izvērtēt iespējamās ekstravazācijas pazīmes, lai izvairītos no radiācijas radītā audu bojājuma. Ja vērojamas jebkādas ekstravazācijas pazīmes vai simptomi, infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jāizmanto cita vēna.

- *Sekundāri ļaundabīgi audzēji*

Zevalin lietošana ir saistīta ar paaugstinātu sekundāru ļaundabīgu audzēju, tostarp akūtas mieloleikozes (AML) un mielodisplastiskā sindroma (MDS) risku (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

- *Palīgvielas*

Gatava, ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmēta Zevalin šķīduma viena deva satur līdz 28 mg nātrija, atkarībā no radioaktivitātes koncentrācijas. Tas jāņem vērā pacientiem, kas lieto diētu ar samazinātu sāls daudzumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar citiem medikamentiem nav novērota. Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Pacienti nedrīkst saņemt augšanas faktora terapiju, piemēram, G-CSF, 3 nedēļas pirms Zevalin ievadīšanas, kā arī 2 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajā pētījumā, kurā Zevalin tika lietots kā nostiprinošs līdzeklis pēc pirmās līnijas ķīmijterapijas pacientiem, kuri Zevalin bija saņēmuši 4 mēnešu laikā pēc fludarabīna un mitoksantrona, un/vai ciklofosfamīda kombinētās ķīmijterapijas, biežāk novēroja smagu un ilgstošu neitropēniju un trombocitopēniju salīdzinājumā ar tiem pacientiem, kuri bija saņēmuši cita veida ķīmijterapiju. Tāpēc hemotoksicitātes risks var palielināties, ja Zevalin tiek lietots neilgi (< 4 mēnešus) pēc terapijas režīmiem, kas ietver fludarabīnu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pēc Zevalin terapijas imunizācijas drošums un efektivitāte, izmantojot vakcīnas, sevišķi dzīvju vīrusu vakcīnas, nav pētīta (skatīt arī apakšpunktu „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ar ibritumomaba tiuksetānu nav veikti. Ņemot vērā to, ka IgG spēj šķērsot placentu, un būtisko ar radiāciju saistīto risku, Zevalin grūtniecības laikā ir kontraindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pirms sievietes ārstēšanas sākšanas ir jāizslēdz grūtniecības iespējamība.

Jebkura sieviete, kurai ir aizkavējušās menstruācijas, ir jāuzskata par grūtnieci līdz brīdim, kad tiek pierādīts pretējais un šādā gadījumā ir jāapsver alternatīvas terapijas, kurās netiek izmantota jonizējoša radiācija.

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kā arī vīriešiem Zevalin terapijas laikā un līdz 12 mēnešus pēc tam ir jālieto efektīvas kontracepcijas metodes.

Barošana ar krūti

Kaut gan nav zināms, vai ibritumomaba tiuksetāns izdalās ar mātes pienu, ir zināms, ka mātes IgG izdalās cilvēka pienā. Tāpēc sievietei ir jāpārtrauc barošana ar krūti, jo nav zināma absorbcijas un imūnsupresijas iespēja zīdaiņim. Zevalin ir jālieto pēc iepriekšējas terapijas ar rituksimabu, kuras laikā un 12 mēnešus pēc tam nav ieteicama barošana ar krūti (sīkākus norādījumus skatīt rituksimaba zāļu aprakstā).

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu Zevalin ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti. Pastāv risks, ka jonizējošais starojums, kas rodas no ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētā Zevalin, var toksiski iedarboties uz sievietes un vīriešu gonādām (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacienti jāinformē, ka viņu fertilitāte var tikt traucēta un vīrieši var apsvērt spermas iesaldēšanas procedūru.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zevalin var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo bieži sastopama blakusiedarbība ir reibonis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pakļaušana jonizētajam starojumam tiek saistīta ar audzēju izraisīšanu un iedzimtu defektu attīstīšanās iespējamību. Ikvienā gadījumā jāpārlicinās, ka risks no radiācijas ir mazāks nekā no pašas slimības. Tā kā Zevalin izmanto pēc iepriekšējas ārstēšanas ar rituksimabu (lai iegūtu sīkāku informāciju, skatīt 4.2. apakšpunktu), skatīt arī informāciju par rituksimaba izrakstīšanu.

Zevalin, kas lietots pēc iepriekšējas ārstēšanas ar rituksimabu, vispārīgais drošuma profils ir izveidots, par pamatu izmantojot datus, kas iegūti piecos klīniskos pētījumos 349 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru zemas malignitātes folikulāru vai transformētu B-šūnu ne-Hodžkina limfomu, pētījumā 204 pacientiem, kas Zevalin saņēma kā nostiprinošu terapiju pēc pirmās līnijas remisijas indukcijas terapijas, kā arī pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

Pacientiem, kas Zevalin saņēma pēc iepriekšējas ārstēšanas ar rituksimabu, visbiežāk novēroja šādas nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādības: trombocitopēniju, leukocitopēniju, neitropēniju, anēmiju, infekcijas, drudzi, sliktu dūšu, astēniju, drebuļus, petehijas un nogurumu.

Pacientiem, kas Zevalin saņem pēc iepriekšējas ārstēšanas ar rituksimabu, visnopietnākās ir šādas nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādības:

- smagas un ilgstošas citopēnijas (skatīt arī „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”),
- infekcijas,
- asiņošana trombocitopēnijas laikā,
- smagas ādas–gļotādu reakcijas (skatīt arī „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”),
- mielosplastiskais sindroms / akūta mieloleikoze.

Katras turpmāk minētās nopietnās nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības gadījumā ziņots par letāliem iznākumiem. Šie ziņojumi tika iesniegti vai nu klīnisko pētījumu laikā, vai arī pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

- Infekcija,
- sepse,
- pneimonija,
- mielosplastiskais sindroms / akūta mieloleikoze,
- anēmija,
- pancitopēnija,
- asiņošana trombocitopēnijas laikā,
- intrakraniāla asiņošana trombocitopēnijas laikā,
- ādas–gļotādu reakcijas, tai skaitā Stīvensa–Džonsona sindroms.

Tabulā apkopots to nevēlamo zāļu izraisīto blakusparādību sastopamības biežums, kuru saistība ar Zevalin lietošanu pēc iepriekšējas ārstēšanas ar rituksimabu, tika uzskatīta vismaz par iespējamu. Šīs nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības novērotas 5 klīniskos pētījumos 349 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru zemas malignitātes folikulāru vai transformētu B-šūnu ne-Hodžkina limfomu. Papildus ar ** ir apzīmētas nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādības, kas novērotas pētījumā 204 pacientiem, kas Zevalin saņēma kā nostiprinošu terapiju pēc pirmās līnijas remisijas indukcijas terapijas. Nevēlamas zāļu izraisītās blakusparādības, kas novērotas tikai pēcreģistrācijas uzraudzības periodā un kuru biežumu nevar noteikt, apzīmētas ar „nav zināmi”.

Turpmāk minētās blakusparādības klasificētas atbilstoši sastopamības biežumam un orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA).

Sastopamības biežuma grupas ir klasificētas atbilstoši šādiem nosacījumiem:

(ļoti bieži $\geq 1/10$, bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$, retāk $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$, reti $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$; ļoti reti $< 1/10\ 000$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas uzraudzības periodā pacientiem, kas terapijā saņēma Zevalin pēc iepriekšējas ārstēšanas ar rituksimabu

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	Infekcija*	Sepse*, Pneimonija*, Urīnceļu infekcija, Mutes kandidoze			
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Audzēja sāpes, Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloīda leukēmija*, **		Meningioma	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija, Leikocitopēnija, Neitropēnija, Anēmija*	Febrila neitropēnija, Pancitopēnija*, Limfocitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstinātas jutības reakcija			
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija			
Psihiskie traucējumi		Nemiers, Bezmiegs			
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis, Galvassāpes			
Sirds funkcijas traucējumi			Tahikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Petehijas**	Asiņošana trombocitopēnijas laikā*, Hipertensija**, Hipotensija**		Intrakraniāla asiņošana trombocitopēnijas laikā*	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, Rinīts			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Vemšana, Sāpes vēderā, Caureja, Dispepsija, Kakla kairinājums, Aizcietējumi			

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Amenoreja**			
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, Nieze			Ādas–gļotādu reakcija (tai skaitā Stīvensa–Džonsona sindroms)*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Locītavu sāpes, Muskuļu sāpes, Sāpes mugurā, Kakla sāpes			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, Drudzis, Drebuļi, Nogurums**	Sāpes, Gripai līdzīgi simptomi, Savārgums, Perifēra tūska, Pastiprināta svīšana			Ekstravazācija, pēc kuras attīstās infūzijas vietas reakcijas, Limfomu ietverošo audu bojājums un komplikācijas limfomas tūskas dēļ
* novērots letāls iznākums ** novērots pētījumā 204 pacientiem, kas Zevalin saņēma kā nostiprinošu terapiju pēc pirmās līnijas remisijas indukcijas terapijas					

Lai aprakstītu noteiktu reakciju, tās sinonīmus un saistītos stāvokļus, ir izmantots vispiemērotākais MedDRA termins.

- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Klīniskos pētījumos ļoti bieži novērota hematoloģiskā toksicitāte, un tā ierobežo devas (skatīt arī apakšpunktu „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
Vidējais laiks, kad trombocīti un granulocīti sasniedz vizemāko līmeni, ir aptuveni 60 dienas pēc ārstēšanas sākuma. Klīniskos pētījumos, kuros indikācija bija recidivējoša un refraktāra NHL, tika ziņots par 3. vai 4. pakāpes trombocitopēniju, kas normalizējās vidēji 13 un 21 dienas laikā, kā arī par 3. vai 4. pakāpes neitropēniju, kas normalizējās vidēji 8 un 14 dienu laikā. Pēc Zevalin nostiprinošās terapijas, ko lietoja pēc pirmās līnijas remisijas indukcijas terapijas, vidējais 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnijas normalizācijas laiks bija 20 dienas un 35 dienas un 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas normalizācijas laiks – 20 dienas un 28 dienas.
- Infekcijas un infestācijas
 - Dati, kas iegūti piecos klīniskos pētījumos 349 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru zemas malignitātes folikulāru limfomu vai transformētu ne-Hodžkina limfomu:
Pirmo 13 nedēļu laikā pēc Zevalin terapijas pacienti ļoti bieži saslima ar infekcijām. Bieži tika ziņots par 3. un 4. pakāpes infekcijām. Novērošanas periodā saslimšana ar infekcijām bija bieža. No tām bieži novēroja 3. pakāpes infekcijas, bet retāk – 4. pakāpes infekcijas.
 - Dati, kas iegūti 204 pacientiem, kas Zevalin saņēma kā nostiprinošu terapiju pēc pirmās līnijas remisijas indukcijas terapijas:
Infekcijas novēroja ļoti bieži.

Var attīstīties bakteriālas, sēnīšu, vīrusu infekcijas, tai skaitā notikt latentas vīrusinfekcijas reaktivācija.

- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Ir saņemti ziņojumi par ekstravazāciju, pēc kuras attīstās reakcijas infūzijas vietā, piemēram, infūzijas vietas dermatīts, deskvamācija un čūla.
Zevalin radītā radiācija var bojāt limfomu ietverošos audus un izraisīt komplikācijas sakarā ar limfomas tūsku.
- Imūnās sistēmas traucējumi
Dati, kas iegūti piecos klīniskos pētījumos 349 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru zemas malignitātes folikulāru limfomu vai transformētu ne-Hodžkina limfomu:
pēc Zevalin ievadīšanas bieži novērotas paaugstinātas jutības reakcijas. Smagas (3/4. pakāpes) paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilakse, attīstās mazāk kā 1% pacientu (skatīt arī apakšpunktu „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)
 - Sekundāri ļaundabīgi audzēji

Refraktāra vai recidivējoša NHL

Par mielodisplastisko sindromu (MDS)/akūtu mieloleikozi (AML) ziņots vienpadsmit no 211 pacientiem ar refraktāru vai recidivējošu NHL, kam četros pētījumos nozīmēja ārstēšanu ar Zevalin.

Nostiprinošā terapija

Dati no galīgās analīzes apmēram 7,5 gadus pēc pētījuma, kurā tika pārbaudīta Zevalin nostiprinošās terapijas efektivitāte un drošums pacientiem ar progresējošu folikulāro limfomu, kuriem novēroja atbildes reakciju uz pirmās līnijas ķīmijterapiju (4. pētījums, skatīt 5.1. apakšpunktā), rāda, ka no 204 pacientiem, kas [⁹⁰Y] Zevalin saņēma pēc pirmās līnijas ķīmijterapijas, 26 pacientiem (12,7%) Zevalin grupā attīstījās otrs primārais ļaundabīgais audzējs, kamēr kontroles grupā – 14 pacientiem (6,8%). Vidēji 7,3 gadus ilgajā novērošanas periodā septiņiem pacientiem (3,4%, 7/204) pēc Zevalin saņemšanas diagnosticēja MDS/AML, bet kontroles grupā – vienam pacientam (0,5%, 1/205). Nāvi otra primārā ļaundabīgā audzēja dēļ konstatēja 8 pacientiem (3,9%) Zevalin grupā un 3 pacientiem (1,5%) kontroles grupā. No MDS/AML nomira pieci pacienti (2,5%) Zevalin grupā, taču neviens pacients nenomira kontroles grupā.

Ir zināms, ka pēc terapijas ar alkilējošām vielām pastāv sekundāras mielodisplāzijas vai leikozes attīstības risks.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā ievadītas Zevalin devas, kas nepārsniedz 19,2 MBq/kg. Tika novērota paredzamā hematoloģiskā toksicitāte, tai skaitā 3. un 4. toksicitātes pakāpe. Pacienti atveseļojās no šīm toksicitātes pazīmēm. Pārdozēšana nebija saistīta ar nopietnām vai fatālām sekām.

Nav zināma kāds īpašs pretlīdzeklis ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmēta Zevalin pārdozēšanai. Ārstēšana sastāv no Zevalin pārtraukšanas un balstterapijas, kura var ietvert augšanas faktorus. Ja iespējams, jānozīmē autologa cilmes šūnu transplantācija, lai kontrolētu hematoloģisko toksicitāti.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dažādi ārstnieciskie radiofarmaceutiskie līdzekļi, ATĶ kods: V10XX02

- Darbības mehānisms

Ibritumomaba tiuksetāns ir rekombinananta no grauzējiem iegūta IgG₁ kapa monoklonāla antiViela, kas ir specifiska B-šūnu antigēnam CD20. Ibritumomaba tiuksetāns ir vērsts pret antigēnu CD20, kas atrodas uz ļaundabīgu un normālu B-limfocītu virsmas. B-šūnas nobriešanas laikā, CD20 vispirms izpaužas B-limfoblāsta (pirms-B-šūnas) vidējā stadijā un izzūd B-šūnas nobriešanas par plazmas šūnu beigū stadijā. Tā nav aizsegta no šūnas virsmas un neinternalizē pēc antiVielas piesaistīšanas.

Ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētais ibritumomaba tiuksetāns piesaistās tieši CD20-pozitīvām B-šūnām, tai skaitā ļaundabīgajām šūnām. Izotops itrijs-90 ir tīrs β-emitētājs un tā vidējais ceļa garums ir aptuveni 5 mm. Tā rezultātā iespējams nogalināt gan šūnas, uz kurām tiek tēmēts, gan arī blakus esošās šūnas.

Konjugētai antiVielai ir acīmredzama afinitātes konstante pret CD20 antigēnu, kas ir aptuveni 17 nM. Piesaistes veids ir ļoti ierobežots, bez reaktivitātes uz citiem leikocītiem vai cita veida cilvēku audiem.

Iepriekšēja apstrāde ar rituksimabu ir nepieciešama, lai attīrītu cirkulējošās B-šūnas, tādējādi ļaujot ibritumomaba tiuksetānam [⁹⁰Y] radiāciju precīzāk nogādāt uz limfomas B-šūnām. Rituksimabs, salīdzinājumā ar apstiprināto monoterapiju, tiek ievadīts zemākā devā.

- Farmakodinamiskā iedarbība

Ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmēta Zevalin lietošana izraisa arī normālu CD20+ B-šūnu sairšanu. Farmakodinamiskās analīzes ir parādījušas, ka tas ir īslaicīgs efekts; normālu B-šūnu atjaunošanās sākās 6 mēnešu laikā un vidējais B-šūnu skaits normalizējās 9 mēnešu laikā pēc ārstēšanas.

- Klīniskā efektivitāte un drošums

Zevalin terapeitiskā režīma drošums un efektivitāte tika vērtēta divos daudzcentru pētījumos, kuros kopā bija iesaistīti 197 pacienti. Zevalin terapeitiskais režīms tika noteikts divos posmos (skatīt 4.2. apakšpunktu). Zevalin terapeitiskā režīma varianta, kurā tika izmantota pazemināta ibritumomaba tiuksetāna [⁹⁰Y] deva, efektivitāte un drošums tika turpmāk noteikta trešajā pētījumā, kurā tika iesaistīti kopumā 30 pacienti ar vieglu trombocitopēniju (trombocītu skaits no 100 000 līdz 149 000 šūnas/mm³).

1. pētījums bija viopusējs pētījums, kurā piedalījās 54 pacienti ar recidivējošu folikulāru limfomu, kura nepakļaujas rituksimaba terapijai. Pacienti tika uzskatīti par refraktāriem, tad, ja viņu iepriekšējās ārstēšanas rezultātā ar rituksimabu netika iegūta pilnīga vai daļēja remisija, vai arī, ja laiks līdz slimības progresēšanai (TTP – *time to disease progression*) bija < 6 mēnešiem. Primārais pētījuma efektivitātes mērķis bija vispārējā reakcijas proporcija (ORR – *overall response rate*), izmantojot Starptautiskā semināra atbildreakcijas kritērijus (IWRC – *International Workshop Response Criteria*). Sekundārais mērķis ietvēra laiku līdz slimības progresēšanai (TTP) un atbildes reakcijas ilgumu (DR – *duration of response*). Sekundārajā analīzē, salīdzinot objektīvo reakciju uz Zevalin terapeitisko režīmu ar reakciju, kas novērota pēc iepriekšējās rituksimaba ievadīšanas, vidējais reakcijas laiks pēc Zevalin terapeitiskā režīma bija 6 mēneši pret 4 mēnešiem. 1. tabulā ir apkopoti šī pētījuma efektivitātes dati.

2. pētījums bija randomizēts, kontrolēts, daudzcentru pētījums, kurā tika salīdzināts Zevalin terapeitiskais režīms ar rituksimaba lietošanu. Pētījums tika veikts iepriekš ar rituksimabu neārstētiem 143 pacientiem ar recidivējošu vai grūti ārstējamu zemas malignitātes vai folikulāru ne-Hodžkina limfomu (NHL) vai pārveidotu B-šūnu NHL. Kopumā 73 pacienti saņēma Zevalin terapeitisko

režīmu, bet 70 pacienti saņēma rituksimabu, kas tika ievadīts intravenozas infūzijas veidā pa 375 mg/m² 4 devas nedēļā. Pētījuma primārais efektivitātes mērķis bija noteikt ORR, izmantojot IWRC (skatīt 2. tabulu). ORR bija ievērojami lielāks (80% pret 56%, p = 0,002) pacientiem, kas saņēma Zevalin terapeitisko režīmu. Sekundārie mērķi, atbildes reakcijas ilgums un laiks līdz progresēšanai, abiem ārstēšanas veidiem īpaši neatšķīrās.

2. tabula. Efektivitātes datu apkopojums pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru zemas malignitātes vai folikulāru ne-Hodžkina limfomu (NHL), vai transformētu B-šūnu NHL

	1. pētījums		2. pētījums	
	Zevalin terapeitiskais režīms N = 54	Zevalin terapeitiskais režīms N = 73	Rituksimabs N = 70	
Vispārējā reakcijas proporcija (%)	74	80	56	
Absolūtā reakcijas proporcija (%)	15	30	16	
CRu proporcija ² (%)	0	4	4	
Vidējais DR ^{3,4} (Mēneši) [Diapazons ⁵]	6,4 [0,5–24,9+]	13,9 [1,0–30,1+]	11,8 [1,2–24,5]	
Vidējais TTP ^{3,6} (Mēneši) [Diapazons ⁵]	6,8 [1,1–25,9+]	11,2 [0,8–31,5+]	10,1 [0,7–26,1]	

¹IWRC: Starptautiskā semināra reakcijas kritērijs

²CRu: Neapstiprināta absolūta reakcija

³Aprēķināts ar novēroto diapazonu.

⁴Reakcijas ilgums: intervāls no reakcijas sākuma līdz slimības progresēšanai.

⁵“+”apzīmē notiekošu reakciju.

⁶Laiks līdz slimības progresēšanai: intervāls no pirmās infūzijas līdz slimības progresēšanai.

3. pētījums bija vienpusējs pētījums, kurā piedalījās 30 pacienti ar recidivējošu vai grūti ārstējamu zemas malignitātes, folikulāru vai pārveidotu B-šūnu NHL, kuriem ir viegla trombocitopēnija (trombocītu skaits no 100 000 līdz 149 000 šūnas/mm³). No pētījuma tika izslēgti pacienti ar $\geq 25\%$ limfomu kaulu smadzenēs un/vai vājinātu kaulu smadzeņu rezervi. Tika uzskatīts, ka pacientiem ir vājināta kaulu smadzeņu rezerve, ja viņi iepriekš ir saņēmuši: iepriekšēju mieloablatīvu terapiju ar cilmes šūnu transplantāciju; iepriekšēju ārēju apstarošanu līdz $> 25\%$ no aktīvajām kaulu smadzenēm; viņiem trombocītu skaits ir $< 100\,000$ šūnas/mm³; vai neitrofilu skaits ir < 1500 šūnas/mm³. Šajā pētījumā tika izmantots Zevalin terapeitiskā režīma variants ar samazinātu [⁹⁰Y]-Zevalin aktivitāti attiecībā pret ķermeņa masu (11 MBq/kg). Tika novērotas objektīvas, ilgstošas klīniskas reakcijas [67% ORR (95% CI: 48–85%), 11,8 mēnešu vidējais DR (diapazons: 4–17 mēneši)] un rezultātā biežāk radās hematoloģiskā toksicitāte (skat. 4.8. apakšpunktu) nekā 1. un 2. pētījumā.

4. pētījumā tika pārbaudīta Zevalin nostiprinošās terapijas efektivitāte un drošums pacientiem ar progresējošu folikulāro limfomu, kuriem novēroja atbildes reakciju uz pirmās līnijas ķīmijterapiju. Galvenie iekļaušanas kritēriji pētījumā bija: CD20+ 1. vai 2. pakāpes folikulārā limfoma; diagnozes laikā III vai IV pakāpe; normāls perifēro asins šūnu skaits; $< 25\%$ kaula smadzeņu iesaistīšanās; vecums ≥ 18 gadi; un pilnīga reakcija (CR/Cru) vai daļēja reakcija (PR) pēc pirmās līnijas ķīmijterapijas, noteikta ar fizikālu izmeklēšanu, CT uzņēmumiem un kaula smadzeņu biopsiju. Pēc indukcijas terapijas beigām pacienti randomizēti saņēma vai nu Zevalin (250 mg/m² rituksimaba -7. dienā un 0. dienā, kam pēc tam 0. dienā sekoja Zevalin 15 MBq/ķermeņa masas kg; maksimālā deva 1200 MBq; [n = 208]) vai turpmāka terapija nesejoja (kontroles grupa; n = 206). Indukcijas terapija ietvēra CVP n = 106, CHOP (līdzīgu) n = 188, fludarabīna kombinācijas n = 22, hlorambucilu n = 39 un rituksimaba ķīmijterapijas kombinācijas n = 59. Dzīvildzes laika mediāna bez slimības progresēšanas (PFS – *progression free survival*) tika aprēķināta ar mediānu vērtību 2,9 gadi sekojoši. PFS palielinājās no 13,5 mēnešiem (kontroles grupa) līdz 37 mēnešiem (Zevalin; p < 0,0001; HR 0,465). Pacientu apakšgrupām PR vai CR pēc indukcijas vidējais PFS bija 6,3 pret 29,7 mēnešiem (p < 0,0001; HR 0,304) un 29,9 pret 54,6 mēnešiem (p = 0,015; HR 0,613), attiecīgi. Pēc Zevalin nostiprinošās terapijas 77% PR pacientu pēc indukcijas terapijas iekļuva CR pacientu skaitā. Pacienti, kuru atbildes reakcijas statuss pēc Zevalin lietošanas mainījās no PR uz CR uzrādīja ievērojami lielāku dzīvildzes laika mediānu bez slimības progresēšanas (986 dienas), salīdzinot ar pacientiem,

kuri palika PR statusā (vidējais laiks bez slimības progresēšanas bija 460 dienas, $p = 0,0004$). Kopumā 87% pacientu bija CR(u); 76% CR un 11% CRu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pacienti, kam tika ievadītas intravenozas infūzijas pa 250 mg/m² rituksimaba, kam sekoja intravenozas ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētā Zevalin injekcijas pa 15 MBq/kg, vidējais ibritumomaba tiuksetāna [⁹⁰Y] seruma efektīvais eliminācijas pusperiods bija 28 stundas.

Tā kā ⁹⁰Y izveido stabilu kompleksu ar ibritumomaba tiuksetānu, radioloģiskā marķējuma bioizplatīšanās seko antivielas bioizplatīšanās. No ⁹⁰Y emitēto beta daļiņu iradiācija notiek 5 mm rādiusā ap izotopu.

Klīniskajos pētījumos ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētā Zevalin lietošana pēc iepriekšējas ārstēšanas ar rituksimabu izraisīja būtisku sēklinieku apstarošanu. Starojuma deva olnīcām nav noteikta. Pastāv risks, ka ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētā Zevalin lietošana pēc iepriekšējas ārstēšanas ar rituksimabu var toksiski iedarboties uz sievietes un vīriešu gonādām (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Cilvēka radiācijas devas aprēķini, kas iegūti no bioizplatīšanās pētījumiem ar pelēm, izmantojot ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] vai [¹¹¹In] iezīmēto ibritumomaba tiuksetānu, noteica pieņemamu radiāciju normāliem cilvēka audiem ar ierobežotiem skeleta un kaulu smadzeņu radiācijas līmeņiem.

Helatēšanas rezultātā radies tiuksetāns veido stabilu kompleksu ar radioaktīvo izotopu itriju-90 un indiju-111 un radiolīzes rezultātā ir iespējama tikai nenožīmīga sairšana.

Neradioaktīva savienojuma vienreizējas un atkārtotas devas toksicitātes pētījumi ar makaku pērtiķiem neliecināja par kādu citu risku, kā vien paredzēto B-šūnu sairšanu, kas rodas no ibritumomaba tiuksetāna lietošanas atsevišķi vai kopā ar rituksimabu. Pētījumi par reproduktīvo vai attīstības toksicitāti nav veikti

Pētījumi par Zevalin mutagēno un kancerogēno iedarbību nav veikti. Sakarā ar jonizējošās radiācijas ietekmi, kas rodas no radioloģiskā marķējuma, ir jāņem vērā mutagēnā un kancerogēnā iedarbība.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ibritumomaba tiuksetāna flakons:

nātrijs hlorīds
ūdens injekcijām

Nātrijs acetāts flakons:

nātrijs acetāts
ūdens injekcijām

Bufera šķīdums flakonā:

dinātrijs fosfāta dodekahidrāts
cilvēka albumīna šķīdums
sālsskābe, atšķaidīta (pH korekcijai)
pentetīnskābe
kālijs hlorīds

kālija dihidrogēnfosfāts
nātrija hlorīds
nātrija hidroksīds
ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 12. punktā minētās).

Nav novērota Zevalin un infūzijas komplektu nesaderība.

6.3. Uzglabāšanas laiks

66 mēneši.

Pēc iezīmēšanas ar radioaktīvo izotopu ieteicams tūlīt izlietot. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 8 stundas temperatūrā 2 °C – 8 °C un no gaismas pasargātā vietā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Flakonus uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Radiofarmaceutisko preparātu uzglabāšanai jāatbilst valsts noteikumiem par radioaktīviem materiāliem.

Ar radioaktīvo izotopu iezīmētā medicīnas produkta uzglabāšanas nosacījumus skatīt

6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Zevalin tiek piegādāts kā komplekts ar radioaktīvo izotopu itriju-90 (⁹⁰Y) iezīmēta ibritumomaba tiuksetāna pagatavošanai.

Zevalin satur 1 no turpmāk minētajām sastāvdaļām:

Ibritumomaba tiuksetāna flakons: I tipa stikla flakons ar gumijas aizbāzni (ar teflonu pārklāts bromobutils), kas satur 2 ml šķīduma.

Nātrija acetāta flakons: I tipa stikla flakons ar gumijas aizbāzni (ar teflonu pārklāts bromobutils), kas satur 2 ml šķīduma.

Bufera flakons: I tipa stikla flakons ar gumijas aizbāzni (ar teflonu pārklāts bromobutils), kas satur 10 ml šķīduma.

Reakcijas flakons: I tipa stikla flakons ar gumijas aizbāzni (ar teflonu pārklāts bromobutils)

Iepakojuma lielums – 1 komplekts.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārējs brīdinājums

Tikai pilnvarotas personas noteiktā klīniskā vidē drīkst saņemt, izmantot un ievadīt radiofarmaceutiskos preparātus. Nosacījumus par saņemšanu, uzglabāšanu, izmantošanu, pārvietošanu un likvidēšanu nosaka priekšraksti un/vai atbilstošas kompetentu oficiālu iestāžu licences.

Radiofarmaceutiskie preparāti jāgatavo veidā, kas atbilst gan noteikumiem par radiācijas drošumu, gan prasībām par radiofarmaceutisko preparātu kvalitāti. Jāveic piemēroti piesardzības pasākumi aseptikas jomā.

Komplekta saturs paredzēts tikai ar radioaktīvo izotopu itriju-90 iezīmēta ibritumomaba tiuksetāna sagatavošanai un nav ievadāms pacientam tieši bez iepriekšējas sagatavošanas procedūras.

Norādījumus zāļu sagatavošanai pirms lietošanas skatīt 12. apakšpunktā.

Ja kādā brīdī preparāta sagatavošanas procesā traucīnu veselums tiek bojāts, preparātu lietot nedrīkst.

Ievadīšanas procedūras ir jāveic tā, lai zāļu un starojuma radītais piesārņojuma risks operatoram būtu vismazākais. Atbilstošu aizsarglīdzekļu lietojums ir obligāts.

Komplekta saturs pirms sagatavošanas nav radioaktīvs. Tomēr sagatavošanas beigu posmā pēc itrija-90 pievienošanas jālieto adekvāti aizsarglīdzekļi.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Notraipītie materiāli ir atbilstošā veidā jāiznīcina kā radioaktīvie atkritumi.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/03/264/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 16. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 16. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11. DOZIMETRIJA

Itrijs-90 sairst augstas enerģijas beta daļiņu emisijas rezultātā, ar fizikālo eliminācijas pusperiodu – 64,1 stundas (2,67 dienas). Radioaktīvās sairšana rezultātā rodas stabils cirkonijs-90. Itrijs-90 beta emisijas ceļa garums (χ_{90}) audos ir 5 mm.

Analīzes par plānoto absorbētās radiācijas devu tika veiktas, izmantojot kvantitatīvu attēlveidošanu ar gamma-izstarotāju ar radioaktīvo izotopu [¹¹¹In] iezīmētu Zevalin, asins paraugu ņemšanu, kā arī MIRDOSE3 programmatūru. Ar radioaktīvo izotopu [¹¹¹In] iezīmētā Zevalin attēlveidošanas deva vienmēr tika dota tūlīt pēc infūzijas ar rituksimabu pa 250 mg/m², lai novājinātu perifērās CD20+ šūnas un optimizētu bioizplatīšanos. Pēc radioaktīvā izotopa [¹¹¹In] iezīmētā Zevalin ievadīšanas, tika veikta visa ķermeņa skenēšana ar līdz pat astoņiem laika punktiem, iegūstot gan priekšējos, gan aizmugures attēlus. Asins paraugi, kas tika izmantoti, lai aprēķinātu sarkano kaulu smadzeņu rezidenci, tika sastādīti līdz pat astoņiem laika punktiem.

Pamatojoties uz dozimetrijas pētījumiem ar radioaktīvo izotopu [¹¹¹In] iezīmēto Zevalin, plānotā radiācijas dozimetrija atsevišķiem orgāniem pēc ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētā Zevalin ievadīšanas ar aktivitāti 15 MBq/kg un 11 MBq/kg tika aprēķināta saskaņā ar Medicīnisko iekšējo

radiācijas dozimetriju (MIRD) (3. tabula). Aprēķinātās radiācijas absorbcijas devas normāliem orgāniem bija ievērojami zemākas par pieļaujamo drošuma augšējo robežu. Individuāla pacienta dozimetrijas rezultāti neatspoguļo ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētā Zevalin toksicitāti.

3. tabula
Aprēķinātā radiācijas absorbcēšanas deva no [⁹⁰Y]-Zevalin

Orgāns	[⁹⁰ Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Vidēji	Diapaz.
Liesa ¹	9,4	1,8 - 20,0
Aknas ¹	4,8	2,9 - 8,1
Apakšējās resnās zarnas sienīņa ¹	4,7	3,1 - 8,2
Augšējās resnās zarnas sienīņa ¹	3,6	2,0 - 6,7
Sirds sienīņa ¹	2,9	1,5 - 3,2
Plaušas ¹	2,0	1,2 - 3,4
Sēklinieki ¹	1,5	1,0 - 4,3
Tievā zarna ¹	1,4	0,8 - 2,1
Sarkanās kaulu smadzenes ²	1,3	0,6 - 1,8
Urīnpūšļa sienīņa ³	0,9	0,7 - 1,3
Kaulu virsmas ²	0,9	0,5 - 1,2
Olnīcas ³	0,4	0,3 - 0,5
Dzemde ³	0,4	0,3 - 0,5
Virsnieres ³	0,3	0,2 - 0,5
Smadzenes ³	0,3	0,2 - 0,5
Krūtis ³	0,3	0,2 - 0,5
Žultspūšļa sienīņa ³	0,3	0,2 - 0,5
Muskuļi ³	0,3	0,2 - 0,5
Aizkuņģa dziedzeris ³	0,3	0,2 - 0,5
Āda ³	0,3	0,2 - 0,5
Kuņģis ³	0,3	0,2 - 0,5
Aizkrūts dziedzeris ³	0,3	0,2 - 0,5
Vairogdziedzeris ³	0,3	0,2 - 0,5
Nieres ¹	0,1	0,0 - 0,3
Viss ķermenis ³	0,5	0,4 - 0,7

¹ Attiecīgā orgāna reģions

² Attiecīgais krustu reģions

³ Viss attiecīgā ķermeņa reģions

12. NORĀDĪJUMI PAR RADIOFARMACEITISKO ZĀĻU SAGATAVOŠANU

Pirms sagatavošanas procedūras uzsākšanas rūpīgi izlasiet visus norādījumus.

Jāievēro pareiza sterilitātes tehnika un piesardzība, rīkojoties ar radioaktīviem materiāliem.

Ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētā Zevalin sagatavošanas un radioķīmiskās tīrības noteikšanas laikā jāizmanto ūdensnecaurlaidīgi gumijas cimdi.

Strādājot ar radiāciju, jāievēro piesardzības pasākumi atbilstoši vietējiem noteikumiem, jo radiofarmaceutisko preparātu ievadīšana rada risku citām personām ārējās radiācijas rezultātā vai aptraipoties ar izlijušu urīnu, vēmekļiem u.c..

Itrija-90 raksturojums

- Ir ieteicami šādi minimālie itrija-90 raksturlielumi:

Radioaktivitātes koncentrācija lietošanas laikā	1,67 līdz 3,34 GBq/ml
Kopējā ekstrahējamā aktivitāte, kas tiek atbrīvota lietošanas laikā	≥ 1,48 GBq, kas atbilst 0,44-0,89 ml itrija-90 šķīduma
HCl koncentrācija	0,035-0,045 M
Hlorīda identifikācija	Pozitīva
Itrija identifikācija	Pozitīva
Itrija-90 hlorīda šķīduma radioķīmiskā tīrība	≥ 95% brīva jona itrija-90
Bakteriālie endotoksīni	≤150 EU/ml
Sterilitāte	Augšanu nenovēro
Radionuklīda tīrība stroncija-90 saturā	≤ 0,74 MBq stroncija-90 / 37 GBq itrija-90
Metālu piemaisījums	
Kopējie metāli*	≤50 ppm
Atsevišķie metāli*	≤ 10 ppm katrs

* Iekļaujamiem metāliem ir jābalstās uz īpašu ražošanas procesu. Šo metālu kontroli var panākt vai nu procesa validācijas vai izlaides testa veidā.

- Papildus pārbaudes, kas var būt nepieciešamas piemērotības novērtēšanai:

Procesam raksturīgi piemaisījumi:

Kopējais organiskais ogleklis (piem., organiskie helatori)	Zem noteicamā daudzuma*
Procesa atlikumi (piem., amonjaks, nitrāts)	Zem noteicamā daudzuma*
Kopējie alfa piemaisījumi	Zem noteicamā daudzuma*
Citi kopējie beta piemaisījumi (ne-stroncijs-90)	Zem noteicamā daudzuma*
Kopējie gamma piemaisījumi	Zem noteicamā daudzuma*

* Jāietver kā izlaides tests vai jāveic kontrole visa procesa validācijas laikā, ja tiek pārsniegts noteicamais daudzums

Norādījumi Zevalin iezīmēšanai ar radioaktīvo izotopu itriju-90:

Ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmēta Zevalin sagatavošanai ir jāizmanto sterils, pirogēnus nesaturošs itrija-90 hlorīds, kas atbilst iepriekš minētajam raksturojumam.

Pirms iezīmēšanas ar radioaktīvo izotopu, sasildiet atdzesēto Zevalin auksto komplektu līdz istabas temperatūrai 25 °C.

Notīriet visus aukstā komplekta flakonu gumijas aizbāžņus un itrija-90 hlorīda flakonu ar spirtā samērcētu tamponu un ļaujiet tiem nožūt.

Novietojiet aukstā komplekta reakcijas flakonu piemēroti aizsargātā sagatavošanas vietā (ar svinu apvilkta plastmasa).

1. solis: Iepildiet nātrija acetāta šķīdumu reakcijas flakonā

Izmantojot sterilu 1 ml šļirci, iepildiet nātrija acetāta šķīdumu reakcijas flakonā. Pievienotā nātrija acetāta šķīduma daudzums ir 1,2 reizes lielāks nekā itrija-90 hlorīda daudzums, kas jāiepilda 2. solī.

2. solis: Iepildiet itrija-90 hlorīdu reakcijas flakonā

Izmantojot sterilu 1 ml šļirci, sterili iepildiet 1500 MBq itrija-90 hlorīda reakcijas flakonā, kurā atrodas nātrija acetāta šķīdums, kas iepildīts 1. solī. Kārtīgi sajauciet, noklājot visu reakcijas flakona iekšējo virsmu. Sajauciet, apgriežot un ripinot trauciņu, izvairoties no šķīduma saputošanas vai sakratīšanas.

3. solis: Iepildiet ibritumomaba tiuksetāna šķīdumu reakcijas flakonā

Izmantojot sterilu 2–3 ml šļirci, iepildiet 1,3 ml ibritumomaba tiuksetāna šķīdumu reakcijas flakonā. Kārtīgi sajauciet, noklājot visu reakcijas flakona iekšējo virsmu. Sajauciet, apgriežot un ripinot trauciņu, izvairoties no šķīduma saputošanas vai sakratīšanas.

Paturiet itrija-90 hlorīda/acetāta/ibritumomaba tiuksetāna šķīdumu istabas temperatūrā piecas minūtes. Iezīmēšana ilgāk par sešām minūtēm vai mazāk par četrām minūtēm var radīt neatbilstošu ietvertu radiāciju.

4. solis: Pievienojiet reakcijas flakonā bufera šķīdumu

Izmantojot sterilu 10 ml šļirci ar lielu pudeles adatu (18–20 G), ievielciet bufera šķīdumu, kā rezultātā kopējais daudzums būs 10 ml.

Pēc 5 minūšu inkubācijas perioda, lai normalizētu spiedienu, atvelciet no reakcijas flakona tik lielu gaisa tilpumu, cik daudz vēlaties pievienot buferi, un, lai pārtrauktu inkubāciju, tūlīt pēc tam uzmanīgi pievienojiet bufera šķīdumu gar reakcijas flakona sānu sienu. Šo maisījumu nesaputot, nekratīt un nesaskalot.

5. solis: Pārbaudiet ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētā Zevalin šķīduma specifisko radioaktivitāti

Ar radioaktīvo izotopu iezīmēta preparāta radioķīmiskā tīrība ir spēkā, kamēr vairāk nekā 95% itrija-90 ir ietverts monoklonālajā antivielā.

Pirms ievadīšanas pacientam, sagatavotajam, ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētajam Zevalin ietvertās radiācijas procents jāpārbauda saskaņā ar tālāk izklāstīto procedūru.

Brīdinājums: Pacienta deva nedrīkst pārsniegt 1200 MBq.

Norādījumi ietvertās radiācijas procenta noteikšanai

Radiokīmiskās tīrības noteikšana ietvertajai radiācijai tiek veikta, izmantojot Tūlītēju plānas kārtiņas hromatogrāfiju (ITLC – *Instant Thin Layer Chromatography*), kas jāveic saskaņā ar sekojošo procedūru.

Nepieciešamie materiāli, ka nav iekļauti Zevalin komplektā:

- attīstīšanas kamera hromatogrāfijai
- mobilā fāze: 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīduma, bez bakteriostatikas
- ITLC sloksnītes (piemēram, ITLC TEC-Control hromatogrāfijas sloksnītes, Biodex, Shirley, New York, ASV, Art. Nr. 150-772 vai līdzīgas; izmēri: aptuveni 0,5–1 cm x 6 cm)
- scintilācijas flakoni
- šķidrums scintilācijas maisījums (piemēram., Ultima Gold, kataloga № 6013329, Packard Instruments, USA vai līdzīgs)

Pārbaudes procedūra:

- 1.) Pievienojiet aptuveni 0,8 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma attīstīšanas kamerā, nodrošinot, ka šķidrums nepieskaras 1,4 cm izcelsmes atzīmei uz ITCL sloksnītes.
- 2.) Izmantojot 1 ml insulīna šļirci ar 25- līdz 26-G adatu, uzpildiniet ar radioaktīvo izotopu [⁹⁰Y] iezīmētā Zevalin pilienu (7–10 μl) uz ITLC sloksnītes pie tās izcelsmes. Vienu pilienu uzpildiniet uz vienas sloksnītes un izmantojiet trīs ITLC sloksnītes. Iespējams, ka pirms radioaktīvā izotopa [⁹⁰Y] iezīmētā Zevalin uzpilināšanas uz ITLC sloksnītēm, būs nepieciešams veikt atšķaidīšanu (1:100).
- 3.) Ievietojiet ITLC sloksnīti attīstīšanas kamerā un ļaujiet šķīdinātāja malai šķērsot 5,4 cm atzīmi.
- 4.) Izņemiet ITLC sloksnīti un pārgrieziet to uz pusēm pa 3,5 cm griezuma līniju. Ielieciet katru gabaliņu atsevišķā scintilācijas flakonā, kuros jāpielej 5 ml LSC maisījuma (piem., Ultima Gold, kataloga № 6013329, Packard Instruments, USA vai līdzīgs). Aprēķiniet katru flakonu beta skaitītājā vai atbilstošā skaitītājā vienu minūti (CPM), reģistrējiet tīros aprēķinus, kas ir koriģēti fonam.
- 5.) Sekojoši aprēķiniet vidējo radioķīmisko tīrību (RCP):
- 6.) Vidējā % RCP =
$$\frac{\text{tīra CPM apakšējā puse} \times 100}{\text{tīra CPM augšējā puse} + \text{tīra CPM apakšējā puse}}$$
- 7.) Ja vidējā radioķīmiskā tīrība ir mazāka nekā 95%, preparātu ievadīt nedrīkst.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un papildu farmakovigilances pasākumus, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā, atbilstoši riska pārvaldības plāna 1.1. versijai, kas iekļauta reģistrācijas apliecības pieteikuma 1.8.2. modulī, un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmaceutiskais komplekts (kits) infūzijām
Ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y]

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 3,2 mg ibritumomaba tiuksetāna*, kas jāatšķaida ar 2 ml šķīduma (1,6 mg/ml).

* rekombinanta peļveidīgo IgG₁ monoklonālā antivielā, kas iegūta, izmantojot DNS tehnoloģiju, Ķīnas kāmjā olnīcu (CHO) šūnās un savienota ar helatējošu vielu MX-DTPA.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ibritumomaba tiuksetāna flakons:

nātrijs hlorīds,
ūdens injekcijām.

Nātrija acetāta flakons:

nātrijs acetāts,
ūdens injekcijām.

Bufera flakons:

cilvēka albumīna šķīdums,
nātrijs hlorīds,
dinātrijs fosfāta dodekahidrāts,
nātrijs hidroksīds,
kālija dihidrogēnfosfāts,
kālijs hlorīds,
pentetīnskābe,
sālsskābe, atšķaidīta,
ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Radiofarmaceutiskais komplekts (kits) infūzijām

Viens ibritumomaba tiuksetāna flakons

2 ml nātrija acetāta šķīduma

10 ml bufera šķīduma

Tukšs reakcijas flakons (10 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Ievadīt drīkst tikai kvalificēti speciālisti.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc iezīmēšanas ar radioaktīvo izotopu ieteicams tūlīt izlietot. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir 8 stundas temperatūrā 2 °C – 8 °C un no gaismas pasargāta vietā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Flakonus uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Notraipītie materiāli ir atbilstošā veidā jāiznīcina kā radioaktīvie atkritumi.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/03/264/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
IBRITUMOMABA TIUKSETĀNA ŠĶĪDUMA FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmaceutiskais komplekts (kits)
Ibritumomaba tiuksetāna šķīdums
Intravenozai infūzijai, pēc sagatavošanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3,2 mg/2 ml

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
NĀTRIJA ACETĀTA FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmaceutiskais komplekts (kits)
Nātrijs acetāts šķīdums
Intravenozai infūzijai, pēc sagatavošanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 ml

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
BUFERA ŠĶĪDUMA FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmaceutiskais komplekts (kits)
Bufera šķīdums
Intravenozai infūzijai, pēc sagatavošanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA REAKCIJAS FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmaceutiskais komplekts (kits)
Reakcijas flakons
Intravenozai infūzijai, pēc sagatavošanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Tukšs

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmaceutiskais komplekts (kits) infūzijām Ibritumomaba tiuksetāns [⁹⁰Y] (*Ibritumomab tiuxetan* [⁹⁰Y])

Pirms zāļu lietošanas, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zevalin un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zevalin ievadīšanas
3. Kā lietot Zevalin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zevalin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. KAS IR ZEVALIN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Šīs zāles ir tikai terapijai paredzēts radiofarmaceutiskais preparāts.

Zevalin ir komplekts, kas paredzēts aktīvās vielas – ibritumomaba tiuksetāna [⁹⁰Y], kas ir ar radioaktīvo vielu itriju-90 (⁹⁰Y) iezīmēta monoklonālā antivielā, sagatavošanai. Zevalin saistās ar proteīnu (CD20), kas izvietots uz noteiktu balto asinsšūnu (B-šūnu) virsmas, un iznīcina tās ar starojumu.

Zevalin izmanto, lai ārstētu pacientus, kas slimo ar specifisku B-šūnu apakšgrupas ne-Hodžkina limfomu (CD20+ kūtri noritošu vai pārveidotu B-šūnu NHL), ja iepriekšēja ārstēšana ar rituksimabu, citu monoklonālo antivielu, nav iedarbojusies vai arī vairs neiedarbojas (refraktāra vai recidivējoša slimība).

Zevalin izmanto arī pacientiem ar folikulāru limfomu, kas iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu. To izmanto kā **nostiprinošu** terapiju, lai uzlabotu limfomas šūnu skaita samazināšanos (remisiju), kas sasniegta, izmantojot sākotnējo ķīmijterapijas režīmu.

Zevalin lietošana saistīta ar pakļaušanu nelielas radioaktīvā starojuma devas iedarbībai. Jūsu ārsts un kodolmedicīnas laboratorijas ārsts ir izlēmuši, ka klīniskais ieguvums no procedūras ar radiofarmaceutisko preparātu Jums atsvērs risku, kuram esat pakļauts radioaktīvā starojuma dēļ.

2. KAS JUMS JĀZINA PIRMS ZEVALIN IEVADĪŠANAS

Jums nedrīkst ievadīt Zevalin:

- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret kādu no turpmāk minētajām sastāvdaļām:
 - ibritumomaba tiuksetānu, itrija hlorīdu vai kādu citu Zevalin sastāvdaļu (uzskaitītas 6. punktā „Ko Zevalin satur”),
 - rituksimabu vai citiem no peļveidīgajiem iegūtiem proteīniem,
- ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti (skatīt arī apakšpunktu „Grūtniecība un barošana ar krūti”).

Īpaša piesardzība, lietojot Zevalin, nepieciešama šādos gadījumos

Turpmāk minētajos gadījumos Zevalin nav ieteicams lietot, jo nav noteikts tā drošums un efektivitāte:

- ja vairāk kā ceturrtā daļa kaulu smadzeņu satur ļaundabīgas izmainītās šūnas;
- ja esat saņēmis ārēju apstarošanu (radioterapijas veids) vairāk nekā ceturrtajai daļai kaulu smadzeņu;
- ja saņemat tikai Zevalin un trombocītu skaits jūsu asinīs ir mazāks nekā $100\,000/\text{mm}^3$ vai arī balto asinsķermenīšu ir mazāk nekā $1500/\text{mm}^3$;
- ja trombocītu skaits Jūsu asinīs pēc ķīmijterapijas ir mazāks nekā $150\,000/\text{mm}^3$;
- ja Jūsu leikocītu skaits ir mazāks nekā $1500/\text{mm}^3$;
- ja Jums kādreiz ir veikta kaulu smadzeņu vai asins cilmes šūnu transplantācija.

Ja pirms Zevalin terapijas esat saņēmis ārstēšanu ar citām olbaltumvielām (īpaši, iegūtām no pelēm), Jums biežāk var rasties alerģiska reakcija. Tādēļ, iespējams, ka Jums būs nepieciešams pārbaudīt īpašu antivielu esamību organismā.

Turklāt Zevalin nav ieteicams lietot pacientiem ar ne-Hodžkina limfomu, kas izplatījies galvas un/vai muguras smadzenēs, jo šie pacienti netika iekļauti klīniskajos pētījumos.

Bērni

Zevalin nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par drošumu un efektivitāti.

Gados vecāki pacienti

Informācija par gados vecākiem pacientiem (65 gadus veciem vai vecākiem) ir ierobežota. Kopumā nav novērotas drošuma vai efektivitātes atšķirības šiem pacientiem un gados jaunākiem pacientiem.

Citas zāles un Zevalin

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā vai esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Īpaši svarīgi ir zināt, ka ārstam būs jāpārtrauc ārstēšana ar augšanas faktoriem, piemēram, filgrastimu, – tos nedrīkst nozīmēt trīs nedēļas pirms Zevalin lietošanas un divas nedēļas pēc Zevalin terapijas.

Ja Zevalin Jums ievada mazāk kā 4 mēnešus pēc ķīmijterapijas, kas ietvēra aktīvo vielu fludarabīnu, Jums var būt paaugstināts asins šūnu skaita samazināšanās risks.

Ja pēc Zevalin lietošanas Jums plānota vakcinācija, pastāstiet ārstam, ka esat lietojis Zevalin.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Zevalin nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Jūsu ārsts pirms ārstēšanas uzsākšanas veiks pārbaudes, lai izslēgtu grūtniecību. Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem Zevalin terapijas laikā un līdz vienam gadam pēc tās jālieto droši kontracepcijas līdzekļi.

Pastāv risks, ka jonizējošais starojums, ko izdala Zevalin, var bojāt olnīcas un sēkliniekus. Lūdzu, jautājiet savam ārstam, kā tas var ietekmēt Jūs, īpaši, ja Jūs nākotnē plānojat bērnu

Ārstēšanas laikā un 12 mēnešus pēc tam sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zevalin var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, jo ļoti bieža blakusparādība ir reibonis. Lūdzu, esiet uzmanīgs, līdz esat pārliecināts, ka Jums nav šīs blakusparādības.

Zevalin satur nātriju

Viena deva zāļu satur līdz 28 mg nātrija, atkarībā no radioaktivitātes koncentrācijas. Tas jāņem vērā pacientiem, kas lieto diētu ar samazinātu sāls daudzumu.

3. KĀ LIETOT ZEVALIN

Radiofarmaceutisko preparātu lietošanu, rīkošanos ar tiem un to likvidēšanu nosaka stingri likumi. Zevalin tiks lietots tikai īpaši kontrolētās zonās. Ar šo preparātu rīkosies un to Jums ievadīs tikai cilvēki, kas ir apmācīti un kvalificēti to darīt drošā veidā. Šie cilvēki īpaši parūpēsies par to, lai preparāta lietošana būtu droša, un procesa gaitā informēs Jūs par savām darbībām.

Zevalin deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas, trombocītu skaita asinīs un Zevalin lietošanas mērķa (indikācijas). Maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 1 200 MBq („megabekerels”, radioaktivitātes mērvienība).

Zevalin lieto kopā ar citām zālēm, kuru aktīvā viela ir rituksimabs.

Jums kopumā ievadīs 3 infūzijas divu medicīnas iestādes apmeklējumu laikā, starp kuriem būs 7 līdz 9 dienu pārtraukums.

- 1. dienā Jūs saņemsiet vienu rituksimaba infūziju
- 7., 8. vai 9. dienā Jūs saņemsiet vienu rituksimaba infūziju un neilgi pēc tās (4 stundu laikā) vienu Zevalin infūziju.

Ieteicamā deva

Nostiprinošai terapijai pacientiem ar folikulāro limfomu

- ieteicamā deva ir 15 MBq/ķermeņa masas kg.

Terapijai pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru ne-Hodžkina limfomu, kas nereaģē uz rituksimabu

- ieteicamā deva ir 11 vai 15 MBq/ķermeņa masas kg, atkarībā no trombocītu skaita asinīs.

Zevalin sagatavošana

Zevalin nelieta uzreiz, veselības aprūpes profesionālim tas vispirms ir jāsgatavo. Izmantojot komplektu, iespējams sasaistīt antivielu ibritumomaba tiuksetānu ar radioaktīvo itrija izotopu ⁹⁰Y (iezīmēšana ar radioaktīvo izotopu).

Kā Zevalin ievada

Zevalin ievada intravenozas infūzijas veidā (vēnā pilienu veidā), kas parasti ilgst aptuveni 10 minūtes.

Pēc tam, kad esat saņēmis Zevalin

Radiācijas deva, ko organisms saņems no Zevalin, ir mazāka nekā no radioterapijas. Lielākā daļa radioaktivitātes noārdīsies organismā, bet neliela daļa radioaktivitātes no Jūsu organisma tiks izvadīta ar urīnu. Tādēļ vienu nedēļu pēc Zevalin infūzijas Jums ļoti rūpīgi jāmazgā rokas pēc katras urinēšanas.

Pēc ārstēšanas ārsts regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu trombocītu un balto asinsšūnu skaitu asinīs. Aptuveni divus mēnešus pēc ārstēšanas to skaits parasti samazinās.

Ja ārsts pēc ārstēšanas ar Zevalin plānos Jūsu ārstēšanā izmantot citu antivielu, Jums vajadzēs pārbaudīt īpašas antivielas. Ja tas attieksies uz Jums, ārsts Jums to pateiks.

Ja esat saņēmis Zevalin vairāk nekā noteikts

Ja Jums parādīsies nelabvēlīga iedarbība, ārsts pielietos atbilstošu ārstēšanu. Tā var ietvert Zevalin terapijas pārtraukšanu un ārstēšanu ar augšanas faktoriem vai Jūsu cilmes šūnām.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā visas zāles, Zevalin var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja novērojat kādu no minētajiem simptomiem:

- **infekciju:** drudzi, drebuļus,
- **asins saindēšanos (sepsi):** drudzi un drebuļus, izmaiņas psihiskajā stāvoklī, paātrinātu elpošanu, paātrinātu sirdsdarbību, samazinātu urīna izdali, zemu asinsspiedienu, šoku, asiņošanas vai asinsreces problēmas,
- **plaušu infekcijas (pneimoniju):** elpošanas traucējumus,
- **zemu asins šūnu skaitu:** neparastus zilumus, stiprāku asiņošanu pēc ievainojumiem nekā parasti, drudzi, savādu nogurumu vai elpas trūkumu,
- **smagas gļotādu reakcijas,** kas var parādīties dažas dienas vai mēnešus pēc Zevalin un/vai rituksimaba ievadīšanas. Jūsu ārsts nekavējoties pārtrauks ārstēšanu.
- **ekstravazāciju** (infūzijas noplūdi apkārtējos audos): sāpes, karstuma sajūtu, dedzināšanu vai citu reakciju infūzijas vietā zāļu ievadīšanas laikā. Jūsu ārsts nekavējoties pārtrauks infūziju un turpinās zāles ievadīt citā vēnā.
- **alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas/infūzijas reakcijas:** alerģisku reakciju/infūzijas reakciju simptomi var būt ādas reakcijas, apgrūtināta elpošana, pietūkums, nieze, karstuma viļņi, drebuļi, reibonis (var būt zema asinsspiediena pazīme). Atkarībā no reakcijas veida/smagumu ārsts izlems, vai ārstēšana jāpārtrauc nekavējoties.

Blakusparādības, kas atzīmētas ar zvaigznīti (*), dažos gadījumos izraisījušas nāvi vai nu zāļu klīniskajos pētījumos, vai pēcreģistrācijas periodā.

Blakusparādības, kas atzīmētas ar divām zvaigznītēm (**), tika papildus novērotas nostiprinošās terapijas laikā.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- samazināts trombocītu, sarkano vai balto asinsšūnu skaits asinīs (*trombocitopēnija, leukocitopēnija, neitropēnija, anēmija*)*,
- slikta dūša,
- vājums, drudzis, drebuļi,
- infekcija*,
- nogurums**,
- sarkani, sīki punktiņi zem ādas (*petehijas*)**.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt ne vairāk kā 1 cilvēku no 10):

- asins saindēšanās (*sepsis*)*, plaušu infekcija (*pneimonija*)*, urīnceļu infekcija, sēnīšu infekcija mutē, piemēram, mutes piena sēnīte (*mutis kandidoze*),
- citi asins vēži (*mielodisplastiskais sindroms (MDS) / akūta mieloleikoze (AML)*) *, **, audzēja sāpes,
- drudzis un samazināts balto asins šūnu skaits (*febrilā neitropēnija*), visu asins šūnu skaita samazināšanās (*pancitopēnija*)*, samazināts limfocītu skaits (*limfocitopēnija*),
- alerģiskas (*paaugstinātas jutības*) reakcijas,
- smagi izteikts ēstgribas trūkums (*anoreksija*),
- nemiera sajūta (*trauksme*), miega traucējumi (*bezmiegs*),
- reibonis, galvassāpes,
- asiņošana samazinātā trombocītu skaita dēļ*,
- klepus, izdalījumi no deguna,
- vemšana, vēdersāpes, caureja, gremošanas traucējumi, rīkles kairinājums, aizcietējumi,
- izsitumi, nieze,
- locītavu sāpes (*artralģija*), muskuļu sāpes (*mialģija*), muguras sāpes, kakla sāpes,
- sāpes, gripai līdzīgi simptomi, vispārēja slikta pašsajūta (*savārgums*), pietūkums, ko izraisa šķidrums uzkrāšanās roku, kāju un citos audos (*perifēra tūska*), pastiprināta svīšana,
- augsts asinsspiediens (*hipertensija*)**,
- zems asinsspiediens (*hipotensija*)**,
- menstruāciju izžušana (*amenoreja*)**.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt ne vairāk kā 1 cilvēku no 100):

- ātra sirdsdarbība (*tahikardija*).

Retas blakusparādības (var ietekmēt ne vairāk kā 1 cilvēku no 1000):

- labdabīgs smadzeņu audzējs (*meningioma*),
- asiņošana galvā, ko izraisījis samazināts trombocītu skaits*.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms:

- ādas un gļotādu reakcija (*Stīvensa–Džonsona sindroms*)*,
- infūzijas noplūde apkārtējos audos (*ekstravazācija*), kas rada ādas iekaisumu (*infūzijas vietas dermatīts*) un ādas lobīšanos (*deskvamācija infūzijas vietā*) vai čūlas injekcijas vietā,
- audu bojājums ap limfātiskās sistēmas audzēju un komplikācijas šo audzēju tūskas dēļ.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. KĀ UZGLABĀT ZEVALIN

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Zevalin pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.

Šīs zāles uzglabās veselības aprūpes speciālists.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Flakonus uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Uzglabāšanai jānotiek atbilstoši nacionālajiem noteikumiem attiecībā uz radioaktīviem materiāliem.

Pēc iezīmēšanas ar radioaktīvo izotopu ieteicams izlietot nekavējoties. Stabilitāte ir pierādīta 8 stundas temperatūrā 2 °C – 8 °C un no gaismas pasargātā vietā.

6. IEPAKOJUMA SATURS UN CITA INFORMĀCIJA

Ko Zevalin satur

- Aktīvā viela ir ibritumomaba tiuksetāns. Katrs flakons satur 3,2 mg ibritumomaba tiuksetāna 2 ml šķīduma (1,6 mg vienā ml).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - *ibritumomaba tiuksetāna flakonā*: nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām
 - *nātrijs acetāta flakonā*: nātrijs acetāts, ūdens injekcijām
 - *bufera šķīduma flakonā*: cilvēku albumīna šķīdums, nātrijs hlorīds, dinātrijs fosfāta dodekahidrāts, nātrijs hidroksīds, kālija dihidrogēnfosfāts, kālija hlorīds, pentetīnskābe, sāļsskābe (atšķaidīta) pH korekcijai, ūdens injekcijām

Galīgais sastāvs pēc iezīmēšanas ar radioaktīvo izotopu satur 2,08 mg [⁹⁰Y] ibritumomaba tiuksetāna kopējā 10 ml tilpumā.

Zevalin ārējais izskats un iepakojums

Zevalin ir radiofarmaceutiskais komplekts (kits) infūzijām, kas satur:

- vienu ibritumomaba tiuksetāna stikla flakonu ar 2 ml caurspīdīga, bezkrāsaina šķīduma,
- vienu nātrijs acetāta stikla flakonu ar 2 ml caurspīdīga, bezkrāsaina šķīduma,

- vienu bufera šķīduma stikla flakonu ar 10 ml caurspīdīga, dzeltena līdz dzintarkrāsas šķīduma,
- vienu reakcijas stikla flakonu (tukšu).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par ibritumomaba tiuksetāna PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

PRAC atzina, ka informācija par mielodisplastisko sindromu (MDS)/akūtu mieloleikozi (AML) zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā vairāk jāprecizē. Jānorāda, ka šai nevēlamai zāļu izraisītai blakusparādībai attiecinātā biežuma iedalījums „bieži” iegūts no pētījuma par nostiprinošu terapiju pēc remisijas indukcijas iepriekš neārstētiem pacientiem ar folikulāru limfomu. Nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības apraksts zāļu apraksta tajā pašā apakšpunktā attiecīgi jāgroza, precizējot, kuri apgalvojumi attiecas uz katru no šīm divām indikācijām (nostiprinošā terapija folikulāras limfomas gadījumā vai refraktāras vai recidivējošas ne-Hodžkina limfomas (NHL) gadījumā). Attiecīgi jāgroza arī lietošanas instrukcija.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par ibritumomaba tiuksetānu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu ibritumomaba tiuksetānu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā. *CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.