

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zevalin 1.6 mg/ml, sett għall-preparazzjonijiet radjufarmaċewtiċi għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Zevalin huwa disponibbli bħala sett għall-preparazzjoni ta' ibritumomab tiuxetan radjutikkettjat b'yttrium-90.

Is-sett fih kunjett wiehed ta' ibritumomab tiuxetan, kunjett wiehed ta' sodium acetate, kunjett wiehed ta' *baffer* għat-taħlita, u kunjett vojtt fejn issir ir-reazzjoni. Ir-radjunuklid mhuwiex parti mill-kitt.

Kunjett wiehed ta' ibritumomab tiuxetan fih 3.2 mg ibritumomab tiuxetan\* f' soluzzjoni ta' 2 ml (1.6 mg kull ml).

\*antikorp monoklonali IgG<sub>1</sub> mill-ġrieden magħmul permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA f' linja ta' ċelluli tal-ovarju tal-ħamster ċiniż (CHO) u mwahħal mas-sustanza kelanti MX-DTPA.

It-soluzzjoni finali wara li tiġi radjutikkettjata, jkun fiha 2.08 mg ta' Ibritumomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y] f' volum totali ta' 10 ml.

### *Eċċipjenti*

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun fih sa 28 mg sodium f' kull doża, skont il-konċentrazzjoni ta' radjuattività. Dan għandu jitqies f' pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' sodium li jieħdu fid-dieta.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Sett għall-preparazzjonijiet radjufarmaċewtiċi għall-infużjoni.

Kunjett ta' ibritumomab tiuxetan: Soluzzjoni ċara u bla kulur.

Kunjett ta' sodium acetate: Soluzzjoni ċara u bla kulur.

Kunjett ta' *baffer* għat-taħlita: Soluzzjoni ċara safra sa ambra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zevalin hu indikat fl-adulti.

Zevalin radjutikkettjat b' [<sup>90</sup>Y] huwa ndikat bħala terapija ta' konsolidazzjoni wara l-induzzjoni ta' remissjoni f' pazjenti b' limfoma follikulari li ma kienux ikkurati qabel. Il-benefiċċju ta' Zevalin wara rituximab flimkien ma' kimoterapija ma ġiex stabbilit.

Zevalin radjutikkettjat b' [<sup>90</sup>Y], huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b' limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL) taċ-ċellula B follikulari CD20+ li rkadiet jew refrattarja wara kura b' rituximab.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Zevalin radjutikkettjat b' [<sup>90</sup>Y], għandu jiġi riċevut, immaniġġjat u mogħti minn persuni kkwalifikati biss u għandu jiġi ppreparat skont il-ħtiġijiet ta' sigurtà mir-radjazzjoni u ta' kwalità farmaċewtika (għal aktar dettalji ara wkoll sezzjonijiet 4.4, 6.6 u 12).

## Požoloġġja

Zevalin għandu jintuża wara kura b'rituximab.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' rituximab, għall-gwida dettaljata dwar l-użu tiegħu.

Il-kors ta' kura jikkonsisti minn żewġ għoti fil-vini ta' rituximab u għotja waħda ta' soluzzjoni ta' Zevalin radjutikkettjat b' $^{90}\text{Y}$ ] fl-ordni li ġej:

Ġurnata 1: infużjoni fil-vini ta' 250 mg/m<sup>2</sup> rituximab.

Ġurnata 7 jew 8 jew 9:

- infużjoni fil-vini ta' 250 mg/m<sup>2</sup> rituximab ftit (fi żmien 4 sigħat) qabel l-għoti ta' soluzzjoni ta' Zevalin radjutikkettjat b' $^{90}\text{Y}$ ].
- infużjoni fuq medda ta' 10 minuti ta' soluzzjoni ta' Zevalin radjutikkettjat b' $^{90}\text{Y}$ ].

*Użu ripetut:* Mhux disponibbli tagħrif dwar il-kura mill-ġdid ta' pazjenti b'Zevalin.

Id-doża rakkomandata ta' radjuattività ta' soluzzjoni ta' Zevalin radjutikkettjat b' $^{90}\text{Y}$ ] hija:

*Kura ta' limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL) taċ-ċellula B folliculari CD20+ li rkadiet jew refrattarja għall-kura b'rituximab:*

- pazjenti li għandhom  $\geq 150,000$  plejtlit/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg ta' piż tal-ġisem.
- pazjenti b'100,000 - 150,000 plejtlit/mm<sup>3</sup>: 11 MBq/kg.

Id-doża massima m'għandhiex taqbes 1200 mBq.

*Użu ripetut:* Mhux disponibbli tagħrif dwar il-kura mill-ġdid ta' pazjenti b'Zevalin radjutikkettjat b' $^{90}\text{Y}$ ].

*Terapija ta' konsolidazzjoni wara l-induzzjoni ta' remissjoni f'pazjenti b'limfoma folliculari li ma kienux ikkurati minn qabel*

- pazjenti b' $\geq 150,000$  plejtlit/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg sa massimu ta' 1200 MBq.
- għall-pazjenti b'inqas minn 150,000 plejtlit kull mm<sup>3</sup> ara sezzjoni 4.4

*Użu ripetut:* Mhux disponibbli tagħrif dwar il-kura mill-ġdid ta' pazjenti b'Zevalin radjutikkettjat b' $^{90}\text{Y}$ ].

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Zevalin mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u l-adoloxxenti taht l-età ta' 18-il sena peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

### *Pazjenti aktar anzjani*

Hemm disponibbli tagħrif limitat f'pazjenti anzjani (età  $\geq 65$  sena). Ma kienux osservati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar.

### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

Is-sigurtà u l-effikaċja ma kienux studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*

Is-sigurtà u l-effikaċja ma kienux studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

## Metodu ta' kif ghandu jinghata

Is-soluzzjoni ta' Zevalin radjutikkettjat b' [<sup>90</sup>Y] ghandha tigi ppreparata skont l-istruzzjonijiet f' sezzjoni 12.

Qabel jinghata lill-pazjent, il-persentaġġ ta' radjuinkorporazzjoni ta' Zevalin radjutikkettjat b' [<sup>90</sup>Y] ippreparat ghandu jiġi iċċekkjat skont il-proċedura mniżżla f' sezzjoni 12.

Jekk il-purità medja radjukimika hija inqas minn 95%, il-preparazzjoni m'għandhiex tinghata.

Is-soluzzjoni ppreparata ghandha tinghata bhala infużjoni bil-mod fil-vini fuq medda ta' 10 minuti. L-infużjoni m'għandhiex tinghata bhala bolus fil-vini

Zevalin jista' jiġi infuż direttament fil-vini billi titwaqqaf it-tnixxija mill-borża ta' l-infużjoni u jiġi mogħti direttament fil-pajp tad-dripp. Filtru li ghandu toqob ta' bejn 0.2 u 0.22 mikroni u li ghandu affinità baxxa għall-proteini ghandu jiġi mwahħal bejn il-pazjent u l-post min fejn hierġa l-infużjoni tal-medicina. Wara l-infużjoni ta' Zevalin il-pajp tad-dripp ghandu jitlahlaħ b'ta' l-inqas 10 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għal ibritumomab tiuxetan, għal yttrium chloride, jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Sensittività eċċessiva għal rituximab jew għal xi proteini ohra derivati mill-ġrieden
- Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Peress li l-kors ta' Zevalin jinkludi rituximab, ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' rituximab.

Is-soluzzjoni ta' Zevalin radjutikkettjat b' [<sup>90</sup>Y] ghandha tigi riċevuta, immaniġġjata u mogħtija biss minn persuni kkwalfikati li għandhom awtorizzazzjoni xierqa mill-gvern għall-użu u l-manipulazzjoni ta' radjunuklidi f'ambjent kliniku mfassla apposta. Ir-riċeviment, il-preparazzjoni, l-użu, t-trasferiment, il-ħażna u r-rimi tagħha huma soġġetti għar-regolamenti u/jew awtorizzazzjoni/liċenzji xierqa ta' l-organizzazzjonijiet uffiċjali kompetenti lokali.

Prodotti radjufarmaċewtiċi għandhom jiġu ppreparati minn min ha jagħmel użu minnhom b'mod li jissodisfa kemm il-htiġijiet tas-sigurtà fl-użu tar-radjazzjoni kif ukoll dawk dwar il-kwalità farmaċewtika. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet asemi xierqa, biex wiehed jimxi mal-htiġijiet ta' Prattika Tajba tal-Manifattura tal-farmaċewtiċi.

Infużjonijiet għandhom jinghataw taħt is-superviżjoni mill-viċin ta' tabib b'esperjenza bid-disponibilità immedjata ta' faċilitajiet kompleti ta' risuċitazzjoni (għall-prekawzjonijiet radjufarmaċewtiċi ara wkoll sezzjonijiet '4.2 u 12').

Soluzzjoni ta' Zevalin radjutikkettjat b' [<sup>90</sup>Y] m'għandhiex tinghata lill-pazjenti li x'aktarx jistgħu jiżviluppaw effetti tossiċi fid-demmi li jistgħu jipperikolawhom ħajjithom.

Zevalin m'għandux jinghata lill-pazjenti imsemmija isfel, peress li s-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti:

- > 25% tal-mudullun ta' l-għadam infiltrat minn ċelluli ta' limfoma
- li diġà ngħataw radjazzjoni minn barra l-ġisem li tinvolvi aktar minn 25% tal-mudullun attiv ta' l-għadam
- għadd ta' plejtlits <100,000/mm<sup>3</sup> (monoterapija) u <150,000/mm<sup>3</sup> (kura ta' konsolidazzjoni)
- għadd ta' newtrofili < 1,500/mm<sup>3</sup>

- li diġà kellhom trapjant tal-mudullun ta' l-ghadam jew sapport ta' ċelluli staminali

- *Tossicità ematologica*

Hija mehtieġa attenzjoni speċjali rigward tnaqqis tal-mudullun ta' l-ghadam. Fil-maġġoranza tal-pazjenti, l-ghoti ta' Zevalin (wara kura minn qabel b'rituximab) twassal għal ċitopenija severa u fit-tul li ġeneralment hija reversibbli (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, wara kura b'Zevalin, l-ghadd komplet ta' ċelluli tad-demem u tal-plejtlits għandhom jiġu sorveljati darba fil-ġimgħa sakemm il-livelli jirkupraw jew kif indikat klinikament. Ir-riskju ta' tossicità ematologica jista' jizzied wara kura minn qabel b'korsijiet li fihom fludarabine (għad-dettalji ara sezzjoni 4.5).

- *Kura b'fatturi tat-tkabbir*

Pazjenti m'għandhomx jirċievu kura b'fattur tat-tkabbir bħal G-CSF għal 3 ġimgħat qabel l-ghoti ta' Zevalin kif ukoll għal ġimagħtejn wara li tintemm il-kura sabiex tiġi stmata b'mod tajjeb ir-riserva tal-mudullun ta' l-ghadam u minhabba l-potenzjal ta' sensitività għar-radżazzjoni ta' ċelluli mijelojdi li qed jinqas b'ritmu mgħaġġel (ara wkoll sezzjoni 4.5).

- *Antikorpi umani kontra proteini tal-ġrieden*

Pazjenti li jkunu diġà ngħataw proteini li ġejjin mill-ġrieden qabel kura b'Zevalin, għandhom jiġu ttestjati għall-preżenza ta' antikorpi umani kontra l-proteini tal-ġrieden (HAMA). Pazjenti li jkunu żviluppaw HAMA jista' jkollhom reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva meta jiġu kkurati b'Zevalin jew bi proteini oħra li ġejjin mill-ġrieden.

Wara l-użu ta' Zevalin, ġeneralment il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal HAMA qabel kull kura oħra b'proteini li ġejjin mill-ġrieden.

- *Reazzjonijiet għall-infuzjoni*

Wara kura minn qabel b'Rituximab jista' jkun hemm reazzjonijiet għall-infuzjoni waqt jew wara l-ghoti ta' Zevalin. Sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet għall-infuzjoni jistgħu jinkludu sturdament, sogħla, tqalligh, rimettar, raxx, ħakk, takikardija, astenja, deni u tertir (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' potenzjal ta' reazzjoni għall-infuzjoni severa il-kura għandha titwaqqaf minnufih.

- *Sensittività eċċessiva*

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva wara l-ghoti ta' Zevalin huma osservati b'mod komuni.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jinkludu anafilassi jseħhu f' < 1% tal-pazjenti (ara wkoll sezzjoni 4.8). F'każ ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, l-infuzjoni ta' Zevalin għandha titwaqqaf minnufih.

Prodotti mediċinali għall-kura ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, eż. adrenaline, antistamini, u kortikosteroidi, għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat f'każ ta' reazzjoni allergika waqt l-ghoti ta' rituximab jew ta' Zevalin.

- *Reazzjonijiet mukokutanji severi*

Reazzjonijiet mukokutanji severi, inkluż is-sindrome Stevens-Johnson, uħud b'riżultat fatali, kienu irrapportati b'assoċjazzjoni ma' Zevalin wara kura minn qabel b'rituximab. Il-bidu tar-reazzjonijiet varja minn jiem sa xhur. F'pazjenti li jkun qed ikollhom reazzjoni mukokutanja severa, il-kura għandha titwaqqaf.

- *Kontraċezzjoni*

Ma sarux studji fuq l-annimali fuq perijodu ta' żmien twil dwar l-effett ta' din il-mediċina fuq il-fertilità u l-funzjoni riproduttiva. Hemm riskju potenzjali li radżazzjoni li tjonizza minn Zevalin radjutikkettjat b'<sup>90</sup>Y tista' tikkawża effetti tossiċi fuq l-organi riproduttivi tal-mara u tar-raġel. Minhabba n-natura tal-prodott, nisa ta' età li jista' jkollhom it-tfal, kif ukoll irġiel, għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul u sa 12-il xahar wara kura b'Zevalin (ara wkoll sezzjoni 4.6 u 5.2).

- *Tilqim*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tilqim bi kwalunkwe vaċċin, l-aktar dawk b'virus ħaj, wara terapija b'Zevalin ma kienux studjati. Minhabba l-potenzjal ta' riskju ta' żvilupp ta' infezzjonijiet virali mhux

irakkomandat li jinghataw vaċċini b'virus ħaj lill-pazenti li reċentament irċevew Zevalin (ara sezzjoni 4.5). Għandu jiġi kkunsidrat il-potenzjal ta' ħila limitata li jiġi generat rispons umorali primarju jew anamnestiku għal kwalunkwe vaċċin wara kura b'Zevalin.

- *NHL b'involverment tas-CNS*

L-ebda tagħrif ma huwa disponibbli dwar pazjenti b'limfoma fis-CNS peress li dawn il-pazjenti ma kienux inklużi fi studji kliniċi. Għalhekk, l-użu ta' Zevalin mhux irakkomandat f'pazjenti li għandhom NHL b'involverment tas-CNS.

- *Ekstrasasazzjoni*

Sorveljanza mill-viċin għall-evidenza ta' ekstrasasazzjoni waqt l-injezzjoni ta' Zevalin hija meħtieġa sabiex tiġi evitata ħsara lit-tessut assoċjata ma' radjazzjoni. Jekk isehħu xi sinjali jew sintomi ta' ekstrasasazzjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf minnufih u tinbeda mill-ġdid f'vina oħra.

- *Tumuri malinni sekondarji*

L-użu ta' Zevalin hu assoċjat ma' riskju miżjud ta' tumuri malinni sekondarji, li jinkludu lewkimja majeloidje akuta (AML) u sindrome majelodisplastiku (MDS), (ara wkoll sezzjoni 4.8).

- *Eċċipjenti*

Is-soluzzjoni finali ta' Zevalin radjutikkettjat b'<sup>90</sup>Y fiha sa 28 mg sodium f'kull doża, skont il-konċentrazzjoni ta' radjuattività. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti fuq dieta b'sodium ikkontrollat.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Mhux magħruf li din il-mediċina ma taqbilx ma xi prodotti mediċinali oħra. Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Kura b'fatturi tat-tkabbir bħal G-CSF m'għandhomx jinghataw lill-pazjenti minn 3 ġimgħat qabel l-ghoti ta' Zevalin kif ukoll għal ġimagħtejn wara li tintemm il-kura (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Fi prova klinika fejn Zevalin inghata bħala konsolidazzjoni wara kimoterapija preferita minn qabel, kienet osservata frekwenza oġġla ta' newtopenija u ta' tromboċitopenija severa u mtawwla f'pazjenti li rċevew Zevalin fi żmien 4 xhur wara kimoterapija kombinata ta' fludarabine flimkien ma' mitoxantrone u/jew cyclophosphamide meta mqabbel ma' dawg il-pazjenti li rċevew xi kimoterapija oħra. Għalhekk ir-riskju ta' tossiċità tad-demm jista' jizjed meta Zevalin jinghata ftit wara (< 4 xhur) korsijiet li fihom fludarabine (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tilqim bi kwalunkwe vaċċin, speċjalment vaċċini b'virus ħaj, wara terapija b'Zevalin ma kienux studjati (ara wkoll sezzjoni 'Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu).

#### **4.6 Fertilità, tqala u treditgħ**

##### ***Tqala***

Ma sarux studji fuq l-annimali dwar l-effetti ta' ibritumomab tiuxetan fuq is-sistema riproduttiva. Peress li IgGs huma magħrufa li jgħaddu mill-plaċenta, kif wkoll minħabba r-riskju sinifikanti assoċjat mar-radjazzjoni, Zevalin huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Qabel tinbeda il-kura fin-nisa wiehed għandu jeskludi t-tqala.

Kull mara li qabzet pirjod għandha tiġi kkunsidrata bħala tqila sakemm ippruvat mod ieħor u għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi li ma jinvolvux radjazzjoni jonizzanti.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal, kif ukoll l-irġiel, għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul u sa 12-il xahar wara l-kura b'Zevalin.

### **Treddigh**

Għalkemm mhux magħruf jekk ibritumomab tiuxetan jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem, IgGs ta' l-omm huma magħrufa li jiġu eliminati fil-halib. Għalhekk, in-nisa għandhom iwwaqqu t-treddigh, għax il-potenzjal għall-assorbiment u s-soppressjoni mmunitarja fit-tarbija mhux magħruf. Zevalin għandu jintuża wara kura minn qabel b'rituximab u għal dan it-treddigh mhux irrakkomandat waqt il-kura u sa 12-il xahar wara l-kura (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' rituximab għall-gwida dettaljata dwar l-użu tiegħu).

### **Fertilità**

Ma saru l-ebda studji fuq l-annimali biex jiġu determinati l-effetti ta' Zevalin fuq il-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa. Hemm ir-riskju potenzjali li radjazzjoni jonizzanti b'Zevalin radjutikkettat b'<sup>90</sup>Y tista' tikkawża effetti tossiċi fuq l-organi riproduttivi tan-nisa u ta' l-irġiel (ara sezzjonijiet '4.4 u 5.2). Il-pazjenti għandhom jiġu nformati li l-fertilità tista' tiġi affettwata u li pazjenti rġiel għandu mnejn ikunu jixtiequ jikkunsidraw krijopreservazzjoni tas-semen.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Zevalin jista' jkollu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni, minhabba li sturdament kien irrapportat bhala effett mhux mixtieq komuni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Esponiment għal radjazzjoni hi marbuta ma' induzzjoni ta' kanċer u potenzjal għall-iżviluppi ta' difetti ereditarji. Fil-każijiet kollha huwa meħtieġ li jiġi żgurat li r-riskju tar-radjazzjoni huwa inqas minn dak tal-marda minnha nfisha.

Peress li Zevalin jintuża wara kura minn qabel b'rituximab (għad-dettalji ara sezzjoni 4.2), ara wkoll l-informazzjon dwar il-preskrizzjoni ta' rituximab.

Il-profil tas-sigurtà globali ta' Zevalin wara kura minn qabel b'rituximab huwa bbażat fuq tagħrif minn 349 pazjent b'limfoma mhux ta' Hodgkin ta' grad baxx, follikulari jew taċ-ċellula B ittrasformata li rkadiet jew refrattarja studjati f'ħamses provi kliniċi, fuq tagħrif minn studju b'204 pazjent li rċeview Zevalin bhala terapija konsolidata wara induzzjoni ta' remissjoni primarja, u minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina ossevati b'mod komuni f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zevalin wara kura minn qabel b'rituximab huma tromboċitopenija, lewkoċitopenija, newtrogenija, anemija, infezzjonijiet, deni, tqalligħ, astenja, tertir, petekkja, u għeja.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji tal-medicina f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zevalin wara kura minn qabel b'rituximab huma:

- Ċitopeniji severi u mtawwla (ara wkoll 'Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu')
- Infezzjonijiet
- Fsada waqt tromboċitopenija
- Reazzjonijiet mukokutanji severi (ara wkoll 'Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu')
- Sindrome mijelodisplastika / lewkimja majelojda akuta

Riżultati fatali kienu irrapportati għal kull reazzjoni avversa serja tal-medicina li ġeja. Dawn ir-rapporti ġew minn provi kliniċi jew mill-esperejenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

- Infezzjoni
- Sepsis
- Pnewmonja
- Sindrome mijelodisplastika / lewkimja majelojda akuta
- Anemija
- Panċitopenija
- Fsada waqt tromboċitopenija

- Fsada intrakranjali waqt tromboċitopenija
- Reazzjonijiet mukokutanji, inkluż is-Sindrome Stevens-Johnson

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi tal-mediċina li kienu kkunsidrati li huma ta' l-inqas possibilmment relatati ma' Zevalin wara kura minn qabel b'rituximab huma rappreżentati fit-tabella isfel. Dawn ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina huma bbażati fuq 349 pazjent b'limfoma mhux ta' Hodgkin ta' grad baxx, follikulari jew taċ-ċellula B ittrasformata, li rkadiet jew refrattarja, studjati f'5 provi kliniċi. Barra dan, ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina mmarkati b'\*\*\* keinu osservati fl-istudju b'204 pazjent li rċewew Zevalin b'hala terapija ta' konsolidazzjoni wara l-induzzjoni ta' remissjoni primarja fejn indikat. Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina identifikati biss waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u li għalihom ma setgħetx tiġi stmata frekwenza, huma mnizzla taht "mhux maghruf".

Ir-reazzjonijiet avversi mnizzla isfel huma kklassifikati skont il-frekwenza u s-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (MedDRA).

Il-gruppi ta' frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja:

(komuni hafna  $\geq 1/10$ , komuni  $\geq 1/100$  sa  $\leq 1/10$ , mhux komuni  $\geq 1/1,000$  sa  $<1/100$ , rari:  $\geq 1/10,000$  sa  $<1/1,000$ ; rari hafna:  $<1/10,000$ ).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżzlu l-ewwel.



Tabella 1: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rapportati fi provi klinici jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazienti kkurati b'Zevalin wara kura minn qabel b'rituximab

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	Infezzjoni*	Sepsi*, Pnewmonja*, Infezzjoni fl-apparat ta' l-awrina, Kandidajasi fil-halq			
<b>Neoplazmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluż ċesti u polipi)</b>		Ugħigh ġej mit-tumur, Sindrome mijelodisplastika/ Lewkimja majelojda akuta *, **		Meningjoma	
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	Tromboċitopenija, Lewkoċitopenija, Newtrogenija, Anemija*	Newtrogenija bid-deni, Pancitopenija*, Limfoċitopenija			
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>		Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva			
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>		Anoressija			
<b>Disturbi psikjatriċi</b>		Ansjetà, Nuqqas ta' rqaq			
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		Sturdament, Ugħigh ta' ras			
<b>Disturbi fil-qalb</b>			Takikardija		
<b>Disturbi vaskulari</b>	Petekja	Emorraġija waqt tromboċitopenija* Pressjoni għolja** Pressjoni baxxa**		Emorraġija intrakranjali waqt tromboċitopenija*	
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>		Soghla, Rinite			
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Dardir	Rimettar, Ugħigh addominali, Dijarea, Dispepsja, Irritazzjoni fil-grizmejn, Stitikezza			
<b>Disturbi fis-</b>		Amenorreja**			

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
sistema riproduttiva u fis-sider					
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx, Ħakk			Reazzjoni mukokutanja (Inkluż is-sindrome Stevens Johnson)*
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Artralġja, Majalġja, Uġiġh ta' dahar, Uġiġh fl-ġhonq			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Astenja, Deni, Tertir, Gheja**	Uġiġh, Sintomi jixbhu lill-influenza, Telqa, Edima periferali, Żjieda fl-ġharaq			Ekstrasazzjoni b' reazzjoni sussegwenti fis-sit ta' l-infużjoni, ħsara lit-tessut ta' madwar il-limfoma u komplikazzjonijiet ikkawżati minn nefha tal-limfoma
* kien osservat riżultat fatali					
** kien osservat fi studju b' 204 pazjenti li rċevew Zevalin bħala terapija ta' konsolidazzjoni wara l-induzzjoni ta' remissjoni primarja					

L-iktar terminu xieraq MedDRA qed jintuża biex jiddeskrivi ċertu reazzjoni u s-sinonimi tiegħu u kondizzjonijiet relatati.

- Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika  
Tossiċità fid-demmm kienet osservata b' mod komuni hafna fil-provi kliniċi, u hija limitata mid-doza (ara wkoll sezzjoni 'Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu').

Il-hin medjan sa' l-inqas livell tal-plejtlits u granuloċiti fid-demmm kien madwar 60 ġurnata wara l-bidu tal-kura. Fi provi kliniċi bl-indikazzjoni ta' NHL li rkadiet jew refrattarja, tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 kienet irrapportata b' hinijiet medjana sa' l-irkupru ta' 13 u 21 ġurnata u newtopenija ta' grad 3 jew 4 b' hinijiet medjana sa' l-irkupru ta' 8 u 14-il ġurnata. Wara l-ġhotti ta' Zevalin bħala konsolidazzjoni wara induzzjoni ta' remissjoni primarja il-hinijiet medjana sa' l-irkupru kienu 20 ġurnata u 34 ġurnata għal tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 u 20 ġurnata u 28 ġurnata għal newtopenija ta' grad 3 jew 4.

- Infezzjonijiet u infestazzjonijiet
  - Tagħrif minn 349 pazjent b' limfoma follikulari ta' grad baxx, li rkadiet jew refrattarja, jew limfoma mhux ta' Hodgkin ittrasformata, studjati f' hames provi:  
Waqt l-ewwel 13-il ġimgħa wara kura b' Zevalin, pazjenti żviluppaw infezzjonijiet b' mod komuni hafna. Infezzjonijiet ta' Grad 3 u grad 4 kienu rrapportati b' mod komuni. Waqt visti ta' wara, infezzjonijiet sehhew b' mod komuni. Minn dawn, dawk ta' grad 3 kienet komuni, u dawk ta' grad 4 kienu ta' frekwenza mhux komuni.
  - Tagħrif minn 204 pazjent li rċevew Zevalin bħala terapija ta' konsolidazzjoni wara induzzjoni ta' remissjoni primarja:  
Infezzjonijiet kienu osservati b' mod komuni hafna.

Infezzjonijiet jistgħu jkunu kkawżati mill-batterja, moffa jew virus inkluż attivazzjoni mill-ġdid ta' viri rieqda.

- Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata  
Kien hemm rapporti ta' ekstrasazzjoni b'reazzjonijiet sussegwenti fis-sit ta' l-infużjoni li kienu jinkludu eż. dermatite fis-sit ta' l-infużjoni, tqaxxir fis-sit ta' l-infużjoni, u ulċera fis-sit ta' l-infużjoni.

Radjazzjoni assoċjata ma' Zevalin tista' tikkawża hsara lit-tessut ta' madwar il-limfoma u komplikazzjonijiet ikkawżati minn nefha tal-limfoma

- Disturbi fis-sistema immuni  
Tagħrif minn 349 pazjent b'limfoma follikulari ta' grad baxx, li rkadiet jew refrattarja, jew limfoma mhux ta' Hodgkin ittrasformata, studjati f'ħames provi:  
Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva wara għoti ta' Zevalin huma osservati b'mod komuni.  
Reazzjonijiet ta' sensitività eċċesiva severi (Grad 3/4 ) inkluż anafilassi jseħħu f'inqas minn 1% tal-pazjenti (ara wkoll 'Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu).
- Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluż ċesti u polipi)
  - Kanċer malinn sekondarju

#### NHL refrattarja jew li rkadiet:

F'erba' studji, ħdax minn 211-il pazjent b'NHL refrattarja jew li rkadiet, li ġew assenjati għall-kura b'Zevalin, kienu rrapportati s-Sindrome mijelodisplastika (MDS)/ lewkimja majelojda akuta (AML).

#### Terapija ta' konsolidazzjoni:

Mill-analizi finali wara madwar 7.5 snin ta' studju li investiga l-effikaċja u s-sigurtà tal-konsolidazzjoni ta' Zevalin f'pazjenti b'limfoma follikulari fil-istat avanzat li kienu qed jirrispondu għal kimoterapija primarja (Studju 4, Sezzjoni 5.1) tal-204 pazjent li kienu qed jirċievu Y-90 Zevalin wara kimoterapija primarja, 26 (12.7%) pazjent fil-parti tal-istudju dwar Zevalin żviluppaw it-tieni tumur malinn primarju meta mqabbla ma' 14-il pazjent (6.8%) fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll. Seba' pazjenti (3.4%, 7/204) ġew iddijanostikati b'MDS/AML wara li rċievew Zevalin, meta mqabbla ma' pazjent wiehed (0.5%, 1/205) fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll, b'follow-up medjan ta' 7.3 snin. Imwiet minhabba t-tieni tumuri malinni primarji kienu jinkludu 8 (3.9%) pazjenti fil-parti tal-istudju dwar Zevalin meta mqabbla ma' 3 (1.5%) pazjenti fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll. Imwiet minhabba MDS/AML kienu jinkludu ħames (2.5%) pazjenti fil-parti tal-istudju dwar Zevalin meta mqabbla mal-ebda pazjent fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll. Ir-riskju ta' żvilupp ta' mijelodisplasia sekondarja jew lewkimja wara terapija b'sustanzi alkalizzanti huwa magħruf sew.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'Appendiċi V.

## 4.9 Doża eċċessiva

Waqfien kliniċi ingħataw doži sa 19.2 MBq/kg ta' Zevalin. Kienet osservata tossiċità ematoloġika mistennija, inkluż grad 3 jew 4. Il-pazjenti irpiljaw minn dawn is-sinjali ta' tossiċità, u l-kazijiet ta' doži eċċessivi ma kienux marbuta ma' konsegwenzi serji jew fatali.

M'hemmx antidotu speċifiku magħruf għal doża eċċessiva ta' Zevalin radjutikkettjat b'<sup>90</sup>Y. Il-kura tikkonsisti minn waqfien ta' Zevalin u terapija ta' appoġġ, li għandu mnejn tinkludi fatturi tat-tkabbir. Jekk disponibbli, għandha tintuża kura ta' appoġġ b'ċelluli staminali tal-pazjent innifsu, biex tiġi kkurata tossiċità ematoloġika.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Radjufarmaċewtiċi terapewtiċi varji, Kodiċi ATC: V10XX02

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ibritumomab tiuxetan huwa antikorp rikombinati IgG<sub>1</sub> kappa monoklonali mill-ġrieden, speċifiku għall-antiġen CD20 taċ-ċellula B. Ibritumomab tiuxetan jaqbad ma' l-antiġen CD20, li jinsab fuq il-wiċċ tal-limfoċiti B malinni kif ukoll fuq dawk normali. Matul il-maturazzjoni taċ-ċellula B, CD20 jiġi espress l-ewwel meta ċ-ċellula tkun waslet f'nofs il-maturazzjoni tagħha għal-limfoblast B (ċellula pre-B), u jintilef fl-istadju finali tal-maturazzjoni taċ-ċellula B biex issir ċellula tal-plażma. Ma jintreħhiex mill-wiċċ taċ-ċellula u lanqas ma jidhul ġewwa ċ-ċellula hekk kif jehel l-antikorp magħha.

Ibritumomab tiuxetan radjutikkettjat b'<sup>90</sup>Y jaqbad speċifikament maċ-ċelluli B li għandhom fuqhom CD20, inkluż ċelluli malinni. L-isotopu yttrium-90 jarmi radjazzjoni β pura li twassal distanza medja ta' madwar 5 mm. Dan iwwassal biex jinqatlu kemm iċ-ċelluli mmirati kif ukoll dawk ta' madwarhom.

L-antikorp konjugat għandu kostanti evidenti ta' affinità għall-antiġen CD20 ta' madwar 17 nM. Is-sekwenza ta' twaħhil hija ristretta hafna, mingħajr *cross-reactivity* ma' lewkoċiti oħra jew ma' tipi oħra ta' tessuti umani.

Kura minn qabel b'rituximab hija meħtieġa biex tneħhi ċ-ċelluli B li hemm fiċ-ċirkolazzjoni, u b'hekk ibritumomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y] ikun jista' jwassal ir-radjazzjoni b'mod aktar speċifiku lejn iċ-ċelluli B tal-limfoma. Rituximab jingħata f'doża iktar baxxa meta mqabbel ma' monoterapija approvata.

#### Effetti farmakodinamiċi

Kura b'Zevalin radjutikkettjat b'<sup>90</sup>Y iwassal ukoll għal tnaqqis taċ-ċelluli B normali li għandhom l-antiġen CD20. Analizi farmakodinamika wriet li dan l-effett huwa temporanju; irpiljar ta' ċelluli B normali, beda fi żmien 6 xhur u l-għadd medjan taċ-ċelluli B lahaq il-livelli normali fi żmien 9 xhur wara l-kura.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-kors terapewtiku ta' Zevalin kienu stmati f'żewġ provi b'aktar minn ċentru wieħed fejn hadu sehem total ta' 197 persuna. Il-kors terapewtiku ta' Zevalin ingħata f'żewġ fażijiet (ara 4.2). L-effikaċja u s-sigurtà ta' varjazzjoni fil-kors terapewtiku ta' Zevalin, fejn intużat doża iktar baxxa ta' ibritumomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y], kienu definiti aktar fit-tielet studju fejn hadu sehem total ta' 30 pazjent li kellhom tromboċitopenija hafifa (għadd tal-plejtlts ta' 100,000 sa 149,000 ċelluli/mm<sup>3</sup>).

**Studju 1** kien studju bi grupp wiehed fuq 54 pazjent, b'limfoma follikulari li rkadiet, refrattarja għall-kura b'rituximab. Il-pazjenti kienu kkunsidrati bhala refrattarji, jekk l-ahhar kura ta' qabel b'rituximab ma rriżultatx f'rispons komplet jew parzjali, jew jekk iż-żmien sa progressjoni tal-marda kien < 6 xhur. Il-mira primarja ta' l-effikaċja ta' l-istudju kienet ir-rata ta' rispons globali (ORR) li tkejjlet permezz ta' l-*International Workshop Response Criteria* (IWRC). Miri sekondarji ta' l-effikaċja kienu jinkludu ż-żmien sa progressjoni tal-marda (TTP) u t-tul tar-rispons (DR). F'analizi sekondarja li qabblat ir-rispons oġġettiv għall-kors terapewtiku ta' Zevalin ma' dak osservat bl-aktar kura riċenti b'rituximab, it-tul medjan tar-rispons wara l-kors terapewtiku ta' Zevalin kien 6 xhur vs. 4 xhur. Tabella 1 hija sommarju tat-tagħrif dwar l-effikaċja li ngabret minn dan l-istudju.

**Studju 2** kien studju randomised, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wiehed li qabbel il-kors terapewtiku ta' Zevalin ma' kura b'rituximab. Il-prova saret fuq 143 pazjent li qatt ma kienu kkurati b'rituximab, b'limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL) ta' grad baxx jew follikulari, jew NHL taċ-ċellula B ittrasformata, li rkadew jew refrattarji. Total ta' 73 pazjent ingħataw il-kors terapewtiku ta' Zevalin, u 70 pazjent irċevew rituximab li ngħata bhala infużjoni fil-vini ta' 375 mg/mm<sup>2</sup> darba fil-gimgha għal 4 gimghat. Il-mira principali ta' l-effikaċja ta' l-istudju kienet li tkun determinata l-ORR bl-użu tal-IWRC (ara tabella 2). L-ORR kien oġġla b'mod sinifikanti (80% vs. 56%, p=0.002) għall-pazjenti kkurati bil-kors terapewtiku ta' Zevalin. Il-miri sekondarji, it-tul tar-rispons u ż-żmien sa progressjoni ma' kienux differenti b'mod sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi ta' kura.

**Tabella 2. Sommarju ta' Tagħrif dwar l-Effikaċja f'pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL) ta' grad baxx jew follikulari, jew NHL taċ-ċellula B ittrasformata, li rkadew/refrattarji**

	Studju 1	Studju 2	
	Kors terapewtiku ta' Zevalin N=54	Kors terapewtiku ta' Zevalin N=73	rituximab N=70
Rata Globali ta' Rispons (%)	74	80	56
Rata Kompleta ta' Rispons (%)	15	30	16
Rata ta' CRu <sup>2</sup> (%)	0	4	4
DR <sup>3,4</sup> Medjan (xhur) [firxa <sup>5</sup> ]	6.4 [0.5-24.9+]	13.8 [1.0-30.1+]	11.8 [1.2-24.5]
TTP Medjan <sup>3,6</sup> (xhur) [firxa <sup>5</sup> ]	6.8 [1.1-25.9+]	11.2 [0.8-31.5+]	10.1 [0.7-26.1]

<sup>1</sup>IWRC: *International Workshop Response Criteria*

<sup>2</sup>CRu: Rispons komplet mhux ikkonfermat

<sup>3</sup>Stmat fil-firxa osservata

<sup>4</sup>Tul tar-rispons: intervall mill-bidu tar-rispons sa progressjoni tal-marda.

<sup>5</sup>“+” jindika rispons li għadu għaddej

<sup>6</sup>Żmien sa progressjoni tal-marda: intervall mill-ewwel infużjoni sa progressjoni tal-marda.

**Studju 3** kien studju bi grupp wiehed li sar fuq 30 pazjent b'NHL ta' grad baxx, follikulari, jew taċ-ċellula B ittrasformata li rkadiet jew refrattarja, li kellhom tromboċitopenija hafifa (għadd ta' plejtlits 100,000 sa 149,000 ċelluli/mm<sup>3</sup>). Pazjenti b'≥25% tal-mudullun mimli bil-limfoma u/jew daww b'riserva tal-mudullun indebolita kienu esklużi mill-istudju. Il-pazjenti kienu kkunsidrati li għandhom riserva tal-mudullun indebolita jekk kellhom xi waħda minn dawn li ġejjin: terapija majeloablativa b'ċelluli staminali minn qabel, radjazzjoni esterna fuq iktar minn 25% tal-mudullun minn qabel, għadd ta' plejtlits < 10,000 ċelluli/mm<sup>3</sup>; jew għadd ta' newtrofili < 1500 ċelluli/mm<sup>3</sup>. F'dan l-istudju saret modifika fil-kors terapewtiku ta' Zevalin, u ntużat attivita' ta' Zevalin radjutikkettjat b' [<sup>90</sup>Y] aktar baxxa għall-piż tal-ġisem (11.1 MBq/kg). Kien osservat rispons kliniku oġġettivi u li baqgħa fit-tul, [67% ORR (95% CI: 48-85%), DR medjan ta' 11.8 xhur (firxa: 4-17-il xahar) u rriżulta f'incidenza oġġla ta' tossicità ematoloġika (ara 4.8) minn Studji 1 u 2.

**Studju 4** investiga l-effikaċja u s-sigurtà ta' konsolidazzjoni b'Zevalin f'pazjenti b'limfoma follikulari ta' stadju avanzat li rrispondew għall-kimoterapija preferita. Kriterji magġuri għall-inklużjoni kienu:

limfoma folliculari ta' grad 1 jew 2, CD20+; stadju III jew IV waqt id-dijanjosi; għadd ta' ċelluli tad-demem periferali normali; implikazzjoni tal-mudullun tal-għadam ta' < 25%; età ≥ 18 yrs; u rispons komplet (CR/Cru) jew parzjali (PR) determinat permezz ta' eżaminazzjoni fizika, skans CT u bijopsija tal-mudullun tal-għadam wara kimoterapija preferita. Wara t-tmiem ta' terapija ta' induzzjoni, il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu Zevalin (250 mg/m<sup>2</sup> rituximab f'jum -7 u f'jum 0 segwit minn Zevalin 15 MBq/kg piż tal-gisem f'jum 0; doża massima ta' 1200MBq; [n=208]) jew l-ebda kura oħra (kontrol; n=206). Terapiji ta' induzzjoni inkludew CVP n=106, CHOP (l-istess) n=188, taħlitiet ta' fludarabine n=22, chlorambucil n=39 u taħlitiet ta' kimoterapija b' rituximab n=59. Iż-żmien medjan ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) giet ikkalkulata b' follow-up medja ta' 2.9 snin. PFS żdieded minn 13.5 xhur (kontrol) għal 37 xahar (Zevalin; p<0.0001; HR 0.465). Għas-sottogruppi ta' pazjenti f'PR jew CR wara l-induzzjoni, PFS medjana kienet 6.3 vs 29.7 xhur (p<0.0001; HR 0.304) u 29.9 vs 54.6 xhur (p=0.015; HR 0.613), rispettivament. Wara konsolidazzjoni b' Zevalin, 77% tal-pazjenti f'PR wara terapija ta' induzzjoni qalbu għal CR. Pazjenti li wara Zevalin l-istat ta' rispons tagħhom inbidel minn PR għal CR urew żmien medjan ta' sopravivenza mingħajr progressjoni sinifikament itwal (986 jum) meta mqabbel ma' dawk il-pazjent li baqgħu f'PR (żmien medjan ta' sopravivenza mingħajr progressjoni ta' 460 jum, p=0.0004). B'kollox, 87% tal-pazjenti kienu f'CR(u); 76% f'CR u 11% f'Cru.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

F'pazjenti li ngħataw infużjonijiet fil-vini ta' rituximab 250 mg/m<sup>2</sup> segwiti minn injezzjonijiet fil-vini ta' 15 MBq/kg ta' Zevalin radjutikkettjat b'<sup>90</sup>Y, il-half-life effettiva medjana fis-serum ta' ibritumomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y] kienet ta' 28 siegħa.

Peress li <sup>90</sup>Y jifforma kumpless stabbli ma' ibritumomab tiuxetan, il-bijodistribuzzjoni tar-radju-tikketta hija l-istess bħal dik ta' l-antikorp. Irridazzjoni mill-particelli beta mormija minn <sup>90</sup>Y isseħħ f'raġġ ta' 5 mm madwar l-isotopu.

Fi studji kliniċi, Zevalin radjutikkettjat b'<sup>90</sup>Y wara kura minn qabel b' rituximab wassal għall-doża ta' radjazzjoni sinifikanti għat-testikoli. Id-doża ta' radjazzjoni lill-ovarji ma gietx stabbilita. Hemm riskju potenzjali li Zevalin radjutikkettjat b'<sup>90</sup>Y wara kura minn qabel b' rituximab jista' jikkawża effetti tossiċi lill-organi riproduttivi ta' l-irġiel u n-nisa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

## 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku, ibbażat fuq studji dwar l-effett tossiku minn doża waħda u minn doži ripetuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Id-doża ta' radjazzjoni li tingħata lill-bniedem stmata minn studji dwar il-bijodistribuzzjoni fil-grieden b' ibritumomab tiuxetan radjutikkettjat b'<sup>90</sup>Y- jew b'<sup>111</sup>In] bassret radjazzjoni aċċettabli għat-tessuti umani b'livelli ta' radjazzjoni fl-għadam u fil-mudullun limitati. Il-kelant, tiuxetan jifforma kumpless stabbli mar-radju-isotopi yttrium-90 u indium-111 u hija mistennija degradazzjoni żgħira biss ikkawżata minn radjolisi.

L-istudji dwar l-effett tossiku minn doża waħda u minn doži ripetuti tal-prodott mhux radjuattiv, li saru fuq xadini *cynomolgus*, ma ndikawx riskji oħra għajr il-fatt mistenni li n-numru ta' ċelluli B fid-demem jonqsu ħafna meta ibritumomab tiuxetan jingħata waħdu jew flimkien ma' rituximab. Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u fuq l-iżvilupp.

Ma sarux studji dwar il-potenzjal mutageniku, u karċinoġeniku ta' Zevalin. Minhabba l-espożizzjoni għal radjazzjoni jonizzanti li ġejja mill-prodott radjutikkettjat, wiehed għandu jikkunsidra r-riskju ta' effett mutageniku u karċinoġeniku.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

*Kunjett ta' Ibritumomab tiuxetan:*

Sodium Chloride  
Ilma għall-injezzjonijiet

*Kunjett ta' sodium acetate:*

Sodium acetate  
Ilma għall-injezzjonijiet

*Kunjett ta' baffer għat-tahlita:*

Disodium phosphate dodecahydrate  
Soluzzjoni ta' albumina umana  
Hydrochloric acid, dilwit (għall-aġġustament tal-pH)  
Pentetic acid  
Potassium chloride  
Potassium dihydrogen phosphate  
Sodium chloride  
Sodium hydroxide  
Ilma għall-injezzjonijiet

### 6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjoni 12.

Ma kienu osservati l-ebda inkompatibilitajiet bejn Zevalin u settijiet ta' l-infuzjoni.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

66 xahar.

Wara r-radjutikkettar, huwa rakkomandat użu mmedjat. Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu kienet dimostrata għal 8 sigħat f'temperatura ta' 2°C - 8°C u jekk ikun protett mid-dawl.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjetti fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-ħażna ta' sustanzi radjofarmaċewtiċi għandha tkun konformi mar-regolamenti nazzjonali dwar materjal radjuattiv.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali radjutikkettjat, ara sezzjoni 6.3.

### 6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Zevalin huwa disponibbli bħala sett għall-preparazzjoni ta' ibritumomab tiuxetan radjutikkettjat b'ytrium-90 (<sup>90</sup>Y).

Zevalin fih 1 minn kull wieħed minn dawn li ġejjin:

*Kunjett ta' ibritumomab tiuxetan:* kunjett tal-ħġieġ tip I b'tapp tal-gomma (bromobutyl miksi bit-teflon) li fih soluzzjoni ta' 2 ml.

*Kunjett ta' sodium acetate*: kunjett tal-ħġieġ tip I b'tapp tal-gomma (bromobutyl miksi bit-teflon) li fih soluzzjoni ta' 2 ml.

*Kunjett tal-baffer għat-tahlita*: kunjett tal-ħġieġ tip I b'tapp tal-gomma (bromobutyl miksi bit-teflon) li fih soluzzjoni ta' 10 ml.

*Kunjett fejn issir ir-reazzjoni*: kunjett tal-ħġieġ tip I b'tapp tal-gomma (bromobutyl miksi bit-teflon).

Daqs tal-pakkett ta' sett wiehed.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniggar iehor**

### Twissija ġenerali

Sustanzi radjufarmaċewtiċi għandhom jiġu riċevuti, jintużaw u jingħataw biss minn persuni awtorizzati f'żoni kliniċi maħsuba apposta. Il-forniment, il-ħażna, l-użu, it-trasferiment u r-rimi tagħhom, huma suġġetti għar-regolamenti u/jew il-liċenzji xierqa tal-organizzazzjoni uffiċjali kompetenti.

Sustanzi radjufarmaċewtiċi għandhom jiġu ppreparati b'tali mod li jissodisfa kemm is-sigurtà tar-radjazzjoni kif ukoll ir-rekwiżiti tal-kwalità farmaċewtika. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet asettiċi xierqa.

Il-kontenut tal-kitt hu intenzjonat biss għall-użu fil-preparazzjoni ta' yttrium-90 radjutikkettat ibritumomab u m'għandux jingħata direttament lill-pazjent mingħajr ma l-ewwel issirlu l-proċedura preparattiva.

Għal istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni extemporanja tal-prodott mediċinali qabel l-ġhoti, ara sezzjoni 12.

Jekk fi kwalunkwe hin tal-preparazzjoni ta' dan il-prodott, l-integrità tal-kontenituri tiġi kompromessa, dan m'għandux jintuza.

Il-proċeduri tal-ġhoti għandhom jitwettqu b'tali mod li jimminimizzaw ir-riskju ta' kontaminazzjoni tal-prodott mediċinali u l-irradjazzjoni tal-operaturi. Protezzjoni adegwata hi obbligatorja.

Il-kontenut tal-kitt qabel il-preparazzjoni ektemporarja mhuwiex radjuattiv. Madankollu, wara li Yttrium-90 jiżdied, protezzjoni adegwata tal-preparazzjoni finali trid tinzamm.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali. Materjali kontaminati għandhom jintremew bħala skart radjuattiv permezz tal-metodu awtorizzat.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Spectrum Pharmaceuticals B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
L-Olanda

## **8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/264/001



## 9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Jannar 2004

Data tal-ahhar tiġdid: 16 ta' Jannar, 2009

## 10 DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

## 11. DOŻIMETRIJA

Yttrium-90 jiddegrada billi jarmi particeċelli beta ta' enerġija qawwija, li għandhom *half-life* fizika ta' 64.1 siegħa (2.67 granet). Il-prodott tad-degenerazzjoni radjuattiva huwa zirconium-90 stabbli. Id-distanza ta' emissjoni ta' particeċelli B( $\chi_{90}$ ) minn yttrium-90 fit-tessuti tal-ġisem hija ta' 5 mm.

Analizi tad-doża ta' radjazzjoni assorbita stmata saret permezz ta' mmaġini kwantitattivi bl-użu ta' Zevalin radjutikkettjat b' $^{111}\text{IN}$ ] li jarmi raġġi gamma, bil-ġbir ta' kampjuni tad-demem u bl-użu tal-programm tal-kompjuter MIRDSE3. Id-doża li tintuża biex tohloq immaġini ta' Zevalin radjutikkettjat b' $^{111}\text{IN}$ ] ingħatat eżatt wara l-infużjoni ta' rituximab 250 mg/m<sup>2</sup> sabiex inaqas hafna l-għadd ta' ċelluli periferali li għandhom l-antigen CD20+ u biex itejjeb il-bijodistribuzzjoni. Wara l-għoti ta' Zevalin radjutikkettjat b' $^{111}\text{IN}$ ], ittiehdu *scans* tal-ġisem kollu fi tmien hinijiet differenti, b'hekk ingabru immaġini kemm ta' quddiem kif ukoll ta' wara tal-ġisem. Kampjuni ta' demem li ttiehdu fi tmien hinijiet differenti, ġew analizzati biex jindikaw kemm il-medicina radjuattiva ddum fil-mudullun l-ahmar.

Imsejsa fuq l-istudji tad-dożimetrija b'Zevalin radjutikkettjat b' $^{111}\text{IN}$ ], l-istima tad-dożimetrija tar-radjazzjoni f'organi ndividwali wara l-għoti ta' Zevalin radjutikkettjat b' $^{90}\text{Y}$ ] f'attività ta' 15MBq/kg u 11MBq/kg, kienet ikkalkulata skond il-*Medical Internal Radiation Dosimetry* (MIRD) (Tabella 3). Id-doži stimati tar-radjazzjoni assorbita minn organi normali tal-ġisem kienu hafna anqas mill-ogħla livell ta' radjazzjoni li hu meqjus bħala mhux perikoluż. Studji tad-doża tar-radjazzjoni fil-ġisem ta' kull pazjent ma bassrux l-effett tossiku ta' Zevalin radjutikkettjat b' $^{90}\text{Y}$ ].

<b>Tabella 3</b>		
<b>Stima tad-Doži ta' Radjazzjoni Assorbita wara li nghata Zevalin radjutikkettjat b' [<sup>90</sup>Y]</b>		
<b>Organu</b>	<b>[<sup>90</sup>Y]-Zevalin mGy/MBq</b>	
	<b>Medjan</b>	<b>Firxa</b>
<b>Milsa<sup>1</sup></b>	9.4	1.8 -20.0
<b>Fwied<sup>1</sup></b>	4.8	2.9 -8.1
<b>Kisja tal-musrana l-kbira ta' isfel<sup>1</sup></b>	4.7	3.1 -8.2
<b>Kisja tal-musrana l-kbira ta' fuq<sup>1</sup></b>	3.6	2.0 -6.7
<b>Kisja tal-Qalb<sup>1</sup></b>	2.9	1.5 – 3.2
<b>Pulmun<sup>1</sup></b>	2.0	1.2 –3.4
<b>Testikoli<sup>1</sup></b>	1.5	1.0 - 4.3
<b>Musrana ż-żghira<sup>1</sup></b>	1.4	0.8 – 2.1
<b>Mudullun aħmar<sup>2</sup></b>	1.3	0.6 – 1.8
<b>Kisja tal-bużzieqa ta' l-awrina<sup>3</sup></b>	0.9	0.7 – 1.3
<b>L-uċuħ tal-ghadam<sup>2</sup></b>	0.9	0.5 – 1.2
<b>Ovarji<sup>3</sup></b>	0.4	0.3 – 0.5
<b>Utru<sup>3</sup></b>	0.4	0.3 – 0.5
<b>Adrenali<sup>3</sup></b>	0.3	0.2 – 0.5
<b>Mohħ<sup>3</sup></b>	0.3	0.2 – 0.5
<b>Sider<sup>3</sup></b>	0.3	0.2 – 0.5
<b>Kisja tal-marrara<sup>3</sup></b>	0.3	0.2 – 0.5
<b>Muskoli<sup>3</sup></b>	0.3	0.2 – 0.5
<b>Frixa<sup>3</sup></b>	0.3	0.2 – 0.5
<b>Ġilda<sup>3</sup></b>	0.3	0.2 – 0.5
<b>Stonku<sup>3</sup></b>	0.3	0.2 – 0.5
<b>Timu<sup>3</sup></b>	0.3	0.2 – 0.5
<b>Tirojde<sup>3</sup></b>	0.3	0.2 – 0.5
<b>Kliewi<sup>1</sup></b>	0.1	0.0 – 0.3
<b>Ġisem kollu<sup>3</sup></b>	0.5	0.4 – 0.7

<sup>1</sup> Parti mill-organu ta' interess

<sup>2</sup> Parti mis-sakrum ta' interess

<sup>3</sup> Parti mill-ġisem shiħ ta' interess

## **12. STRUZZJONIJIET GHALL-PREPARAZZJONI TA' PRODOTTI RADJUFARMAĊEWTIĊI**

Aqra l-istruzzjonijiet kollha b'attenzjoni qabel tibda l-proċedura ta' preparazzjoni.

Ghandha tintuża teknika asettika u jittiehdu prekawzjonijiet xierqa għall-immaniġġjar ta' materjali radjuattivi.

Ghandhom jintużaw ingwanti li ma jghaddix l-ilma minnhom waqt il-preparazzjoni u meta jsiru l-provi li jstabilixxu l-purità radjukimika ta' Zevalin radjutikkettjat b' [<sup>90</sup>Y].

Ghandha tittiehed prekawzjoni ta' protezzjoni mir-radjazzjoni skont ir-regolamenti lokali, peress li l-ghoti ta' radjufarmaċewtiċi johloq riskji għall-persuni ohra minn radjazzjoni esterna jew kontaminazzjoni minn tixrid ta' awrina, rimettar, etc..

## Karatteristiċi ta' yttrium-90

- Huma rakkomandati l-karatteristiċi minimi ta' yttrium-90 li ġejjin:

Konċentrazzjoni radjuattiva fil-ħin ta' l-użu	1.67 sa 3.34 GBq/ml
Total ta' attività li tista' tingħata fil-ħin ta' l-użu	≥1.49 GBq li jikkorrispondi għal 0.44 ml sa 0.89ml ta' soluzzjoni ta' yttrium-90
Konċentrazzjoni ta' HCl	0.035-0.045 M
Identifikazzjoni ta' chloride	Pozittiva
Identifikazzjoni ta' Yttrium	Pozittiva
Purità radjukimika tas-soluzzjoni ta' chloride ta' yttrium-90	≥95% ta' yttrium-90 joniku hieles
Endotossini tal-batterji	≤150 EU/ml
Sterilità	Ma jikber xejn
Purità radjunuklidika tal-kontenut ta' strontium-90	≤ 0.74 MBq strontium-90 / 37 GBq yttrium-90
Impuritajiet metalliċi Total ta' metalli*	≤ 50 ppm
Metalli ndividwali*	≤ 10 ppm minn kull wieħed

\*Il-metalli li huma inklużi għandhom ikunu ibbażati fuq il-proċess speċifiku ta' manifattura. Kontroll ta' dawn il-metalli jista' jsir jew matul il-proċess ta' validazzjoni jew mit-testijiet li jsiru qabel ma l-prodott jitqiegħed fis-suq.

- Testijiet oħra li jistgħu jkunu meħtieġa għall-aċċertamenti qabel ma l-prodott jiġi meqjus tajjeb biex jintuża.

### **Impuritajiet speċifiċi għall-proċess:**

Total ta' faħam organiku (eż. Kelanti organiċi)	Inqas mill-limitu ta' kwantifikazzjoni*
Residwi tal-proċess (eż. ammonja, nitrate)	Inqas mill-limitu ta' kwantifikazzjoni*
Total ta' l-impuritajiet Alpha	Inqas mill-limitu ta' kwantifikazzjoni*
Total ta' l-impuritajiet Beta oħra (mhux dawk ta' Strontium-90)	Inqas mill-limitu ta' kwantifikazzjoni*
Total ta' impuritajiet Gamma	Inqas mill-limitu ta' kwantifikazzjoni*

\* dawn iridu jiġu inklużi bħala provi li jsiru qabel ma l-prodott ikun jista' jitqassam fis-suq jew jiġu kkontrollati meta l-proċess jiġi validat jekk il-limitu jkun oġġla minn dak ta' kwantifikazzjoni.

### **Istruzzjonijiet kif tagħmel ir-radjutikkettar ta' Zevalin b'yttrium-90**

Għall-preparazzjoni ta' Zevalin radjutikkettar b'<sup>90</sup>Y għandu jintuża chloride ta' yttrium-90 tal-kwalità speċifikata fuq li jkun sterilizzat u mingħajr piroġeni.

Qabel ir-radjutikkettjar, ohroġ is-sett kiesaħ ta' Zevalin mill-frigġ u stenna sakemm jilhaq temperatura tal-kamra, 25°C.

Naddaf it-tapp tal-gomma ta' kull kunjett tas-sett li tkun hrigt mill-frigġ u tal-kunjett ta' yttrium-90 b'biċċa mxarba bl-alkohol u hallihom jinxfu.

Poġġi l-kunjett fejn issir ir-reazzjoni tas-sett kiesaħ ta' Zevalin wara l-qugh ta' protezzjoni addattat, biex wiehed jista' jifih (plastik magħluq fiċ-ċomb)

*L-Ewwel Stadju: Itrasferixxi s-soluzzjoni ta' sodium acetate fil-kunjett fejn se ssir ir-reazzjoni*

Permezz ta' siringa sterili ta' 1 ml ittrasferixxi is-soluzzjoni ta' sodium acetate ġol-kunjett fejn se ssir ir-reazzjoni. Il-volum ta' soluzzjoni ta' sodium acetate miżjud huwa ekwivalenti għal 1.2 drabi l-volum ta' chloride ta' yttrium-90 li se jiġi trasferit fit-tieni stadju.

*It-Tieni Stadju: Itrasferixxi il-chloride ta' yttrium-90 ġol-kunjett fejn se ssir ir-reazzjoni*

Ittrasferixxi b'mod asettiku 1500 MBq ta' chloride ta' yttrium-90 b'siringa sterili ta' 1 ml ġol-kunjett fejn se ssir ir-reazzjoni li jkun fiha s-soluzzjoni ta' sodium acetate li tkun ġiet ittrasferita fl-ewwel stadju. Hawwad kompletament billi tiksi l-wiċċ ta' ġewwa kollu tal-kunjett fejn se ssir ir-reazzjoni. Hawwad billi tqalleb ta' taħt fuq, u billi tirrombla l-kontenitur, evita li tagħmel r-raġħwa u li thawwad bil-qawwi.

*It-Tielet Stadju: Itrasferixxi is-soluzzjoni ta' ibritumomab tiuxetan ġol-kunjett fejn se ssir ir-reazzjoni*

Bl-użu ta' siringa sterili ta' 2-3 ml ittrasferixxi 1.3 ml ta' soluzzjoni ta' ibritumomab tiuxetan ġol-kunjett fejn se ssir ir-reazzjoni. Hawwad kompletament billi tiksi l-wiċċ ta' ġewwa kollu tal-kunjett fejn se ssir ir-reazzjoni. Hawwad billi tqalleb ta' taħt fuq, u billi tirrombla l-kontenitur, evita li tagħmel r-raġħwa u li thawwad bil-qawwi.

Inkuba s-soluzzjoni ta' chloride ta' yttrium-90/aċetat/ibritumomab tiuxetan f'temperatura tal-kamra għal hames minuti. Perijodu ta' radjutikkettar ta' aktar minn 6 minuti jew iqsar minn 4 minuti jirriżulta f'inkorporazzjoni inadegwata ta' radjuattività.

*Ir-Raba' Stadju: Żid il-baffer tat-taħlita fil-kunjett fejn issir ir-reazzjoni*

Bl-użu ta' siringa ta' 10 ml li għandha labra hoxna (18-20 G), tella' l-baffer tat-taħlita li jirriżulta f'volum totali kkombinat ta' 10 ml.

Wara l-perijodu ta' inkubazzjoni ta' 5 minuti, mill-kunjett fejn issir ir-reazzjoni iġbed l-istess volum ta' arja daqs l-ammont ta' baffer għat-taħlita li għandu jiżdied biex tinnormalizza l-pessjoni u minnufih wara dan iżid bil-mod il-baffer tat-taħlita mal-ġenb tal-kunjett fejn issir ir-reazzjoni biex twaqqaf l-inkubazzjoni. Tagħmilx rawgħa, thawwad, u ċċaqlaqx is-soluzzjoni.

*Il-Hames Stadju : Ittestja s-soluzzjoni ta' Zevalin radjutikkettjat b' [<sup>90</sup>Y] għar-radjuattività speċifika tiegħu*

Il-purità radjukimika tat-taħlita radjutikkettjata tapplika biss jekk aktar minn 95% ta' yttrium-90 jiġi inkorporat fl-antikorp monoklonali.

Qabel tingħata l-medicina lill-pazjent, il-persentaġġ ta' radju-inkorporazzjoni ta' Zevalin radjutikkettjat b' [<sup>90</sup>Y] ippreparat għandha tiġi analizzata skond il-proċedura mnizzla taħt.

Attenzjoni: Id-doza għal kull pazjent m'għandiex taqbes 1200 MBq.

Struzzjonijiet biex jiġi stabbilit il-persentaġġ ta' radju-inkorporazzjoni.

L-analiżi tar-radju-inkorporazzjoni għall-purità radjukimika issir permezz ta' Kromatografija Instantanja ta' Saff Irqieq (*Instant Thin Layer Chromatography* (ITLC)) u għandha issir skond il-proċedura li ġejja.

*Materjali meħtieġa li ma jinstabux fil-sett ta' Zevalin:*

- Reċipjent fejn se tiġi żviluppata l-kromatografija.
- Fażi mobbli: soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) li ma fihix batterjostatiċi.
- Strippi għall-ITLC (eż. ITLC TEC-Control Chromatography Strips, Biodex, Shirley, New York, USA, Oġġett Numru 150-772 jew ekwivalenti, qisien: madwar 0.5-1 cm x 6 cm)
- Kunjetti ta' xintillazzjoni
- Tahlita likwida ta' xintillazzjoni (eż. Ultima Gold, Numru tal-katologu 6013329, Packard Instruments, USA jew ekwivalenti).

Proċedura ta' analiżi:

1) Żid madwar 0.8 ml ta' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride ġo reċipjent fejn se jsir l-iżvilupp, u aċċerta li l-likwidu ma jmissx mal-marka ta' l-orijini ta' 1.4 cm fuq l-istrippa tal-ITLC.

2) BI-użu ta' siringa ta' l-insulina ta' 1 ml b'labra ta' 25 sa 26 G, poġġi qatra li taqa' wahda (7-10 µl) ta' Zevalin radjutikkettjat b'<sup>90</sup>Y fuq il-marka ta' l-orijini ta' l-istrippa ta' l-ITLC. Immarka strippa wahda kull darba u rrepeti tliet strippi ta' ITLC. Jista' jkun hemm bżonn li l-prodott jiġi dilwit (1:100) qabel ma jiġi applikat Zevalin radjutikkettjat b'<sup>90</sup>Y fuq l-istrippa ta' l-ITLC.

3) Qiegħed l-istrippa ta' l-ITLC fir-reċipjent ta' l-iżvilupp u ħalli s-solvent jitla' 'l fuq mill-marka ta' 5.4 cm.

4) Nehħi l-istrippa ta' l-ITLC u aqsamha minn nofs, mil-linja ta' qtugħ ta' 3.5 cm. Qiegħed kull nofs ġewwa kunjetti separati tax-xintillazzjoni fejn irid jiġi miżjud 5 ml tas-soluzzjoni ta' LSC (eż. Ultima Gold, Numru tal-katologu 6013329, Packard Instruments, USA jew ekwivalenti). Kejjel kull kunjett ġo kontatur xieraq tal-partiċelli beta, jew ġo kontatur xieraq għal minuta (CPM), irrekordja l-partiċelli beta netti meħlusa f' minuta, wara li tkun naqqast l-ammont ta' radjazzjoni fl-isfond.

5) Ikkalkula l-medja ta' Purità Radjukimika (RCP) hekk:

6) Persentaġġ (%) medju ta' RCP = 
$$\frac{\text{nett CPM minn nofs l-isfel} \times 100}{\text{nett CPM minn-nofs 'l fuq} + \text{nett CPM minn nofs 'l isfel}}$$

7.) Jekk il-medja tal-purità radjukimika hija inqas minn 95%, il-preparazzjoni m'għandhiex tingħata.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Biogen IDEC, Inc.  
14 Cambridge Center  
Cambridge, MA 02142  
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.>

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fil-Pjan ta' Farmakovigilanza, kif maqbul f' verżjoni 1.1 tal-Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP) ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zevalin 1.6 mg/ml  
sett għall-preparazzjonijiet radjufarmaċewtiċi għall-infużjoni  
Ibritumomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y]

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett wieħed fih 3.2 mg ibritumomab tiuxetan\* li għandu jiġi dilwit f'2 ml ta' soluzzjoni (1.6 mg kull ml).

\* antikorp rikombinanti monoklonali IgG<sub>1</sub> mill-ġrieden magħmul permezz ta' teknoloġija tad-DNA f' linja ta' ċelluli mehudin mill-ovarju tal-ħamster ċiniż (CHO) u mwahħal mas-sustanza kelanti MX-DTPA.

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

*Kunjett ta' ibritumomab tiuxetan:*

Sodium chloride  
Ilma għall-injezzjonijiet

*Kunjett ta' sodium acetate:*

Sodium acetate  
Ilma għall-injezzjonijiet

*Kunjett ta' baffer għat-tahlita:*

Soluzzjoni ta' albumina umana  
Sodium chloride  
Disodium phosphate dodecahydrate  
Sodium hydroxide  
Potassium dihydrogen phosphate  
Potassium chloride  
Pentetic acid  
Hydrochloric acid, dilwit  
Ilma għall-injezzjonijiet

Jekk jogħġbok ara l-fuljett ta' tagħrif għall-aktar informazzjoni.

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Sett għall-preparazzjonijiet radjufarmaċewtiċi għall-infużjoni.

Kunjett wieħed ta' ibritumomab tiuxetan.

2 ml ta' soluzzjoni ta' sodium acetate

10 ml ta' baffer għat-tahlita

Kunjett vojta fejn issir ir-reazzjoni (10 ml)

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu għal gol-vini.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ghandu jinghata minn persuni awtorizzati biss.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Wara r-radjutikkettar, huwa rrakkomandat użu mmedjat. Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu kienet dimostrata għal 8 sigħat f' temperatura ta' 2°C -8°C, u jekk ikun protett mid-dawl.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen il-kunjetti fil-kontenitur originali biex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali. Materjali kontaminati għandhom jintremew bhala skart radjuattiv permezz tal-metodu awtorizzat.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Spectrum Pharmaceuticals B.V., Prins Bernhardplein 200, 1097 JB Amsterdam, L-Olanda

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/264/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KUNJETT TA' SOLUZZJONI TA' IBRITUMOMAB TIUXETAN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Sett ta' Zevalin 1.6 mg/ml għall-preparazzjonijiet radjofarmaċewtiċi Soluzzjoni ta' Ibritumomab tiuxetan  
Infużjoni fil-vini, wara li jiġi ppreparat.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

3.2 mg/2 ml

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KUNJETT TA' SODIUM ACETATE**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Sett ta' Zevalin 1.6 mg/ml għall-preparazzjonijiet radjufarmaċewtiċi  
Soluzzjoni ta' sodium acetate  
Infużjoni fil-vini, wara li jiġi ppreparat.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

2 ml

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KUNJETT TA' SOLUZZJONI TA' BAFER GHAT-TAHLITA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Sett ta' Zevalin 1.6 mg/ml għall-preparazzjonijiet radjufarmaċewtiċi  
Soluzzjoni ta' baffer għat-tahlita  
Infużjoni fil-vini, wara li jiġi ppreparat.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

10 ml

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KUNJETT FEJN ISSIR IR-REAZZJONI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Sett ta' Zevalin 1.6 mg/ml għall-preparazzjonijiet radjufarmaċewtiċi  
Kunnett fejn issir ir-reazzjoni  
Infużjoni fil-vini, wara li jiġi ppreparat.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

Vojt

**6. OHRAJN**



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHALL-UTENT

### **Zevalin 1.6 mg/ml, sett għall-preparazzjonijiet radjufarmaċewtiċi għall-infużjoni Ibritumomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y]**

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghatalek din il-medicina għax fih informazzjoni importanti għalik.**

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Zevalin u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zevalin
3. Kif għandek tuża Zevalin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Zevalin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

## **1. X'INHU ZEVALIN U GħALXIEX JINTUŻA**

Din il-medicina hi prodott radjufarmaċewtiku għat-terapija biss.

Zevalin huwa sett għall-preparazzjoni tas-sustanza attiva ibritumomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y], antikorpi monoklonali ittikkettjat bis-sustanza radjuattiva yttrium-90 (<sup>90</sup>Y). Zevalin jehel ma' proteina (CD20) li tinstab fuq il-wiċċ ta' ċertu ċelluli bojod tad-dem (ċelluli B) u toqtolhom permezz ta' irradjazzjoni.

Zevalin jintuża biex jikkura pazjenti li qed isofru minn sottogrupperi speċifiċi ta' limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B (CD20+ indolenti jew NHL taċ-ċellula B ittrasformata) jekk kura minn qabel b'rituximab, antikorp monoklonali ieħor, ma ħadmitx, jew waqfet taħdem (marda li ma rrispondietx jew irkadiet).

Zevalin jintuża wkoll f'pazjenti b'limfoma follikulari li ma kienux ikkurati minn qabel. Jintuża bhala terapija ta' **konsolidazzjoni** biex itejjeb it-tnaqis fin-numru ta' ċelluli tal-limfoma (remissjoni) li nkiseb bil-kors ta' kimoterapija tal-bidu.

L-użu ta' Zevalin jinvolve esponiment għal ammonti żgħar ta' radjuattività. It-tabib tiegħek u t-tabib tal-medicina nukleari kkunsidraw li l-benefiċċju kliniku li inti se tikseb mill-proċedura bis-sustanza radjufarmaċewtika, jiżboq ir-riskju minhabba r-radjazzjoni.

## **2. X'GHANDEK TKUN TAF QABEL MA TINGHATA ZEVALIN**

#### **M'għandekx tinghata Zevalin:**

- jekk inti **allergiku** (għandek sensitività eċċessiva) għal xi wiehed minn dawn:
  - ibritumomab tiuxetan, yttrium chloride jew sustanzi oħra ta' Zevalin (elenkati f'sezzjoni 6 'X' fih Zevalin')
  - rituximab jew proteini oħra li ġejjin mill-ġrieden
- jekk inti tqila jew qed treda' (ara wkoll sezzjoni "tqala u treddigh").

#### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Fil-każijiet li ġejjin, l-użu ta' Zevalin mhux irrakkomandat peress li s-sigurtà u l-effikaċja tiegħu ma kienux stabbiliti:

- **Jekk iktar minn kwart** mill-mudullun tiegħek fih ċelluli malinni mhux normali.
- **Jekk diġà hadt kura ta' raġġi minn barra** (ċertu tip ta' radjoterapija) fuq iktar minn kwart mill-mudullun tiegħek
- **Jekk tirċievi Zevalin waħdu u n-numru ta' plejtlits fid-demm tiegħek huwa inqas minn 100,000 /mm<sup>3</sup>**
- **Jekk wara kimoterapija n-numru ta' plejtlits fid-demm tiegħek huwa inqas minn 150,000/mm<sup>3</sup>**
- **Jekk in-numru ta' ċelluli bojod tad-demm tiegħek huwa inqas minn 1500 /mm<sup>3</sup>**
- **Jekk sarlek trapjant tal-mudullun jew ingħatajt ċelluli staminali fil-passat.**

**Jekk ġejt ikkurat bi proteini ohra** (speċjalment dawk ġejjin mill-ġrieden) qabel kura b'Zevalin, tista' tkun aktar suxxettibli li jkollok reazzjoni allergika. Għalhekk, għandu mnejn ikollok b'zonn tiġi ttestjat għall-antikorpi speċjali.

Barra dan, Zevalin mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin li tinvolvi l-moħħ u/jew is-sinsla tad-dahar għax dawk il-pazjenti ma kienux inklużu fl-istudji kliniċi.

### **Tfal**

Zevalin mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal taħt l-età ta' 18-il sena peress li s-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti.

### **Pazjenti anzjani**

Hemm disponibbli tagħrif limitat f'pazjenti anzjani (b'età minn 65 sena 'l fuq). Ma kienu osservati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar.

### **Mediċini ohra u Zevalin**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina ohra.

B'mod partikulari, it-tabib tiegħek se jkollu b'zonn iwaqqaf kura b'fatturi tat-tkabbir bħal filgrastim għal perijodu ta' tliet ġimgħat qabel jagħtik Zevalin u għal ġimagħtejn wara kura b'Zevalin.

Jekk tinghata Zevalin inqas minn 4 xhur wara kimoterapija li fiha s-sustanza attiva fludarabine, jista' jkollok riskju oġhla li jkollok numru mnaqqas ta' ċelluli tad-demm.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib li ngħatajt Zevalin jekk imissek tieħu xi tilqim wara li tużah.

### **Tqala u treddigh**

Zevalin m'għandux jintuża waqt it-tqala. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet biex jeskludi t-tqala qabel tibda l-kura. Nisa li jista' jkollhom it-tfal u pazjenti rġiel għandhom jużaw kontraċezzjoni affidabbli waqt kura b'Zevalin u sa sena wara li tieqaf il-kura.

Hemm riskju potenzjali li radjazzjoni jonizzanti minn Zevalin tista' tagħmel hsara lill-ovarji u lit-testikoli. Jekk jogħġbok saqsi lit-tabib tiegħek kif dan jista' jaffettwak, speċjalment jekk qed tippjana li fil-futur ikollok it-tfal.

In-nisa m'għandhomx iredgħu waqt il-kura u għal 12-il xahar wara l-kura.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Zevalin jista' jaffettwa l-ħila tiegħek li ssuq u thaddem magni, peress li sturdament huwa effett sekondarju komuni. Jekk jogħġbok oqgħod attent sakemm tkun ċert li m'intix affettwat.

### **Zevalin fih is-sodium**

Din il-mediċina fiha sa 28 mg ta' sodium f'kull doża, skont il-konċentrazzjoni ta' radjuattività. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' sodium li jieħdu fid-dieta.

### 3. KIF GHANDEK TUŻA ZEVALIN

Hemm liġijiet stretti dwar l-użu, l-immaniġġjar u r-rimi ta' prodotti radjofarmaċewtiċi. Zevalin se jintuża biss f'żoni speċjali kkontrollati. Dan il-prodott se jiġi mmaniġġjat u jinghatalek biss minn nies li huma mharrġa u kkwalifikati biex jużawh b'mod sigur. Dawn il-persuni se joqogħdu attenti b'mod speċjali għall-użu sigur ta' dan il-prodott u se jzommuk infurmat dwar l-azzjonijiet tagħhom.

Id-doża ta' Zevalin tiddependi fuq il-piż tal-ġisem tiegħek, l-ghadd ta' plejtlits fid-demmm u għalxiex qed jintuża Zevalin (indikazzjoni). Id-doża massima m'għandhiex taqbeż 1200 MBq ('megabecquerel', unità biex tkejjel ir-radjuattività).

Zevalin jintuża flimkien ma' mediċina oħra li fiha s-sustanza attiva rituximab.

Se tinghata total ta' 3 infużjonijiet imqassma bejn żewġ visti fil-fakulta medika, 7 sa 9t ijiem bogħod minn xulxin.

- Fl-ewwel ġurnata se tinghata infużjoni waħda ta' rituximab
- Fi ġranet 7, 8, jew 9 se tinghata infużjoni waħda ta' rituximab, segwita ftit wara (fi żmien 4 sigħat) minn infużjoni waħda ta' Zevalin.

#### **Id-doża rakkomandata hija:**

*Għal terapija ta' konsolidazzjoni f'pazjenti b'limfoma follikulari*

- Id-doża li ssoltu tinghata hija 15 MBq/kg ta' piż tal-ġisem.

*Għal terapija ta' pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin li rkadiet jew refrattarja li mhux qed tirrispondi għal rituximab*

- Id-doża li ssoltu tinghata hija 11 jew 15 MBq kull kg ta' piż tal-ġisem, skont l-ghadd ta' plejtlits tad-demmm tiegħek.

#### **Preparazzjoni ta' Zevalin**

Zevalin ma jintużax direttament, iżda l-ewwel għandu jiġi ppreparat mill-professionist fil-kura tas-saħħa tiegħek. Is-sett jippermetti l-ghaqda ta' l-antikorp ibritumomab tiuxetan ma' l-isotopu radjuattiv yttrium <sup>90</sup>Y (*radjutikkettar*).

#### **Kif jinghata Zevalin**

Zevalin jinghata permezz ta' infużjoni fil-vini (dripp ġewwa vina) li ġeneralment iddum madwar 10 minuti.

#### **Wara li tinghata Zevalin**

L-ammont ta' radjazzjoni li ġismek jiġi espost għaliha minhabba Zevalin huwa inqas minn dak li jinghata permezz ta' radjoterapija. Il-biċċa l-kbira tar-radjuattività tisfaxxa fil-ġisem, iżda parti żgħira se tiġi eliminata fl-awrina tiegħek. Għalhekk, għal ġimgha wara l-infużjoni ta' Zevalin għandek taħsel idejk sew kull darba wara li tgħaddi l-awrina.

Wara l-kura t-tabib se jagħmillek testijiet tad-demmm regolari biex jiċċekkja l-ghadd ta' plejtlits u ta' ċelluli bojod. Dawn ġeneralment jonqsu madwar xaharejn wara l-bidu tal-kura.

Jekk it-tabib tiegħek qed jippjana li jikkurak b'xi antikorp ieħor wara l-kura b'Zevalin, se jkollok bzonn tiġi ttestjat għall-antikorpi speċjali. It-tabib tiegħek se jghidlek jekk dan jghoddx għalik.

#### **Jekk tinghata Zevalin aktar milli suppost**

It-tabib tiegħek se jikkurak, kif meħtieġ, jekk ikollok xi effetti ħżiena partikulari. Dan jista' jinkludi twaqqif tat-terapija ta' Zevalin u kura b'fatturi tat-tkabbir jew biċ-ċelluli staminali tiegħek.

### 4. EFFETTI SEKONDARJI POSSIBBLI

Bħal kull mediċina oħra, Zevalin jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek **immedjatament** jekk tinnota sintomi ta' xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- **infezzjoni:** deni, sirdat
- **avvelenament tad-demmm (sepsi):** deni u sirdat, bidla fl-istat mentali, nifs mgħaġġel, żjieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb, tnaqqis fit-tneħħija ta' l-awrina, pressjoni baxxa, xokk, problemi ta' fsada jew tagħqid tad-demmm
- **infezzjoniet tal-pulmun (pnewmonja):** diffikultajiet biex tiehu nifs
- **għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm:** tbenġil mhux normali, aktar fsada mis-soltu wara korrimment, deni, jew jekk thossok għajjen aktar min-normal jew bla nifs
- **reazzjonijiet severi tal-membrani mukużi,** li jistgħu jseħhu granet jew xhur wara l-ghoti ta' Zevalin u/jew riuximab. It-tabib tiegħek se jwaqqaf il-kura minnufih
- **ekstravasazzjoni** (nixxija ta' l-infużjoni fit-tessut tal-madwar): uġiġħ, sensazzjoni ta' hruq, tingiż jew reazzjoni oħra fis-sit ta' l-infużjoni waqt l-ghoti. It-tabib tiegħek se jwaqqaf l-infużjoni minnufih u jerġa' jibdiha billi juza vina oħra
- **reazzjonijiet allergiċi** (*sensittività eċċessiva*)/**reazzjonijiet għall-infużjoni:** sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi/ reazzjonijiet għall-infużjoni jistgħu jkunu reazzjonijiet fil-ġilda, diffikultajiet biex tiehu nifs, nefha, ħakk, fwawar, sirdat, sturdament (bħala sinjal potenzjali ta' pressjoni baxxa). Skont it-tip/severità tar-reazzjoni it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk il-kura għandhiex titwaqqaf minnufih.

F'xi każijiet, fil-provi kliniċi jew waqt it-tqegħid fis-suq tal-prodott, l-effetti sekondarji mmarkati b'asterisk (\*) wasslu għall-mewt.

L-effetti sekondarji mmarkati b'żewġ asterisks (\*\*\*) kienu osservati b'mod addizzjonali waqt terapija ta' konsolidazzjoni.

Effetti sekondarji **komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- numru mnaqqas ta' plejtlits fid-demmm, ta' ċelluli bojod u ħomor tad-demmm (*tromboċitopenija, lewkoċitopenija, newtrogenija, anemija*)\*
- thossok ma tiffaħx (*tqalligħ*)
- debbulizza, deni, sirdat (*tertir*)
- infezzjoni\*
- gheja\*\*
- tbajja ħomor irraq taħt il-ġilda (*petekja*)\*\*

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- avvelenament tad-demmm (*sepsi*)\*; infezzjoni fil-pulmun (*pnewmonja*)\*; infezzjoni fl-apparat ta' l-awrina, infezzjonijiet ikkawżati mill-moffa fil-ħalq bħal *kandidajasi orali*
- kancers oħra relatati mad-demmm (*sindrome mijelodisplastika (MDS) / lewkimja mijelojda akuta (AML)*)\*, \*\*; uġiġħ tat-tumur
- deni bi tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod speċifiċi tad-demmm (*newtrogenija bid-deni*); għadd imnaqqas taċ-ċelluli tad-demmm kollha (*panċitopenija*)\*; numru mnaqqas ta' limfoċiti (*limfoċitopenija*)
- reazzjonijiet allergiċi (*sensittività eċċessiva*)
- tnaqqis sever fl-aptit (*anoressija*)
- thossok ansjuż (*ansjetà*); problemi biex torqod (*insomnija*)
- sturdament; uġiġħ ta' ras,
- fsada kkawżata minn għadd imnaqqas ta' plejtlits tad-demmm\*,
- sogħla; imnieher iqattar
- rimettar, uġiġħ fl-istonku (*addominali*); dijarea; indigestjoni; irritazzjoni fil-grizmejn; stitikezza
- raxx; ħakk (*prurite*)
- uġiġħ fil-gogi (*artralġja*) muskoli juġġħu (*majalġja*); uġiġħ fid-dahar; uġiġħ fl-għonq
- uġiġħ; sintomi li jixbħu lill-influenza; thossok ma tiffaħx b'mod ġenerali (*telqa*), nefha kkawżata minn akkumulazzjoni ta' fluwidu fid-dirghajn u r-riġlejn u f'tessuti oħra (*edima periferali*); żjieda fl-għaraq
- pressjoni għolja (*ipertensjoni*)\*\*

- pressjoni baxxa (*ipotensjoni*)\*\*
- nuqqas ta' mestrwazzjoni (amenorreja)\*\*

Effetti sekondarji **mhux komuni**: (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- rata ta' tahbit tal-qalb mgħaġġla (*takikardija*),

Effetti sekondarji **rari**: (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)

- tumur beninn fil-moħħ (*meningjoma*),
- fsada fir-ras ikkawżata minn għadd imnaqqas ta' plejtlits tad-demmm\*,

**Effetti sekondarji li għandhom frekwenza mhux magħrufa:**

- reazzjoni tal-ġilda u tal-membrani mukużi (inkluż is-*Sindrome Stevens-Johnson*)\*
- nixxija ta' l-infużjoni fit-tessut tal-madwar (*ekstravasazzjoni*), li tikkawża infjammazzjoni fil-ġilda (*dermatite fis-sit ta' l-infużjoni*) u tqaxxir (*deskwamazzjoni fis-sit ta' l-infużjoni*) jew ulċeri fis-sit ta' l-infużjoni
- ħsara lit-tessut madwar it-tumuri tas-sistema tal-limfa u komplikazzjonijiet ikkawżati minn nefha ta' tumuri bħal dawn

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. KIF TAHŻEN ZEVALIN

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax Zevalin wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett.

Din il-medicina se tinħażen minn professjonist fil-kura tas-saħħa.

Ahżen fi frigiġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Ahżen il-kunjetti fil-kontenitur oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-ħażna għandha tkun skont ir-regolamenti nazzjonali dwar il-ħażna ta' materjali radjuattivi.

Wara r-radjutikkettar, huwa rrakkomandat użu mmedjat. Stabbiltà kienet dimostrata għal 8 sigħat f'temperatura ta' 2°C – 8°C u jekk ikun protett mid-dawl.

## 6. KONTENUT TAL-PAKKETT U INFORMAZZJONI OHRA

### X'fih Zevalin

- Is-sustanza attiva hi ibritumomab tiuxetan. Kull kunjett fih 3.2 mg ibritumomab tiuxetan f'2 ml ta' soluzzjoni (1.6 mg kull ml).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - *kunjett ta' ibritumomab tiuxetan*: sodium chloride, ilma għall-injezzjonijiet
  - *kunjett ta' sodium acetate*: sodium acetate, ilma għall-injezzjonijiet
  - *kunjett ta' baffer għat-taħlita*: soluzzjoni ta' l-albumina umana, sodium chloride, disodium phosphate dodecahydrate, sodium hydroxide, potassium dihydrogen phosphate, potassium chloride, pentetic acid, hydrochloric acid (dilwit) għall-aġġustament tal-pH, ilma għall-injezzjonijiet

Il-formulazzjoni finali wara r-radjutikkettar fiha 2.08 mg [<sup>90</sup>Y] ibritumomab tiuxetan f'volum totali ta' 10 ml.

### Kif jidher Zevalin u l-kontenut tal-pakkett

Zevalin huwa sett għall-preparazzjoni radjufarmaċewtika għall-infużjoni li fih:

- Kunjett tal-ħġieġ ta' ibritumomab tiuxetan, b'2 ml ta' soluzzjoni ċara u bla kulur.
- Kunjett tal-ħġieġ ta' sodium acetate, b'2 ml ta' soluzzjoni ċara u bla kulur.
- Kunjett tal-ħġieġ ta' baffer għat-taħlita, b'10 ml ta' soluzzjoni safra sa ambra.
- Kunjett tal-ħġieġ fejn issir ir-reazzjoni (vojt)

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Spectrum Pharmaceuticals B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
L-Olanda

**Manifattur**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**



## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal ibritumomab tiuxetan, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Il-PRAC ikkunsidra li l-informazzjoni dwar is-sindrome mijelodisplastika (MDS)/ lewkimja majelojda akuta (AML) f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC għandha tiġi ċċarata aktar. Għandu jiġi speċifikat li l-frekwenza 'komuni' attribwita għal din ir-reazzjoni avversa tal-medicina nkisbet minn studju dwar it-terapija ta' konsolidazzjoni wara l-induzzjoni ta' remissjoni f'pazjenti b'limfoma follikulari mhux ikkurati fil-passat. Id-deskrizzjoni tal-ADR fl-istess sezzjoni tal-SmPC għandha tiġi emendata kif xieraq sabiex jiġi ċċarat liema dikjarazzjonijiet jirrelataw għal kull waħda miż-żewġ indikazzjonijiet (terapija ta' konsolidazzjoni f'limfoma follikulari kontra limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL)) li rkadiet jew refrattarja. Il-Fuljett ta' Tagħrif għandu jiġi aġġornat kif xieraq.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal ibritumomab tiuxetan is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) medicinali li fih/fihom ibritumomab tiuxetan ma' nbidilx suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.