

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zevalin

Зевалин

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ibritumomab tiuxetan * 1.6 mg на ml

Един флакон съдържа 3.2 mg ibritumomab tiuxetan

*произведен с методите на генното инженерство от клетъчна линия от яйчници на китайски хамстер (СНО), конюгиран към хелиращо съединение МХ-DТРА.

Zevalin представлява кит за приготвяне на радиомаркиран с yttrium-90 ibritumomab tiuxetan. Крайният продукт след радиомаркиране съдържа 2.08 mg ibritumomab tiuxetan в общ обем от 10 ml.

За помощни вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Кит за радиофармацевтичен продукт за инфузия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ
4.1 Показания

[⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидив на заболяването след лечение с rituximab или рефрактерен CD 20+ фоликуларен В-клетъчен Нехочкинов лимфом (NHL).

4.2 Дозировка и начин на употреба

[⁹⁰Y]-радиомаркираният Zevalin трябва да се приготвя и прилага само от квалифициран персонал, с необходимото разрешение за използване и работа с радионуклеотиди, в съответните определени за това клинични звена. Неговото приготвяне, приложение, транспорт, съхранение и унищожаване са предмет на отделни законови разпоредби и/или съответно разрешение. Инфузиите трябва да се прилагат под непосредственото наблюдение и ръководство на опитен лекар, с осигурен пълен набор за незабавно провеждане при нужда на реанимационни мероприятия (за радиофармацевтични предпазни мерки виж също раздели 4.4 и 6.6).

Zevalin трябва да се използва след предварителна терапия с rituximab.

За подробности по приложението на rituximab, моля да направите справка с информацията за този продукт.

Пригответният инфузионен разтвор трябва да се прилага бавно венозно за период от време над 10 минути. Да не се прилага като интравенозна болусна инжекция.

[⁹⁰Y]-радиомаркираният разтвор на Zevalin трябва да се приготвя съгласно указанията в раздел 6.6 "Препоръки при употреба, боравене и унищожаване".

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12960/08.05.06	
Др. № 5/26.09.2006	<i>[Signature]</i>
<i>[Signature]</i>	



Преди да бъде приложен на пациента, трябва, в съответствие с процедурата, описана в раздел 6.6., да бъде определен процента радиоинкорпорирани в приготвения [⁹⁰Y]-радиомакиран Zevalin.

Ако средната радиохимична чистота е под 95%, продуктът не трябва да се прилага.

Препоръчителната радиоактивност е:

- за пациенти с брой тромбоцити 150,000 на mm³ и повече: 15 MBq [⁹⁰Y]-радиомакиран Zevalin на килограм телесно тегло, максимум до 1200 MBq.

- за пациенти с брой тромбоцити под 150,000, но над 100,000 в mm³: 11 MBq [⁹⁰Y]-радиомакиран Zevalin на килограм телесно тегло, максимум до 1 200 MBq.

[⁹⁰Y]-радиомакираният Zevalin може да бъде приложен директно, като се спре вливането от инфузионния сак и се приложи директно в системата. Между пациента и мястото на инфузията трябва да има 0.2 или 0.22 микронов филтър с ниско белтъчно свързване. След прилагането на [⁹⁰Y]-радиомакиран Zevalin е необходимо системата да се промие с най-малко 10 ml физиологичен разтвор 9 mg/ml (0.9%).

Терапията се състои от две интравенозни приложения на rituximab и едно на [⁹⁰Y]-радиомакиран Zevalin в следната последователност:

Ден 1: интравенозна инфузия с rituximab.

Rituximab – схема на инфузионна доза: 250 mg/m² rituximab.

Ден 7, 8 или 9: интравенозна инфузия на rituximab, малко преди приложението на [⁹⁰Y]-радиомакиран Zevalin.

Rituximab – схема на инфузионна доза: 250 mg/m² rituximab.

[⁹⁰Y]-радиомакиран Zevalin инфузия: 10 минутна интравенозна инфузия на [⁹⁰Y]-радиомакиран Zevalin се прилага до максимална доза от 1200 MBq. Ако средната радиохимична чистота е под 95%, продуктът не трябва да се прилага.

Повторно приложение

Няма данни от повторно приложение на [⁹⁰Y]-радиомакиран Zevalin при пациенти.

4.3 Противопоказания

- Повишена чувствителност към ibritumomab tiuxetan, към yttrium chloride, към други миши протеини или някое от помощните вещества.

- Бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Радиофармацевтичните продукти трябва да се прилагат само от квалифициран персонал, с разрешение от съответните държавни институции за използване и работа с радионуклиди. Този радиофармацевтичен продукт може да бъде получен, използван и прилаган само от оторизиран персонал в специално определено звено. Неговото получаване, съхранение, използване, пренасяне и унищожаване са предмет на регулации и/или съответно лицензиране от компетентните местни



институции. Радиофармацевтичните продукти следва да се приготвят по начин, който удовлетворява едновременно изискванията за радиационна безопасност и фармацевтично качество. Трябва да се вземат необходимите асептични мерки, съответстващи на изискванията на Добрата производствена практика за фармацевтични продукти.

[⁹⁰Y]-радио маркираният Zevalin не трябва да се прилага на пациенти, при които има вероятност от поява на животозастрашаваща хематологична токсичност.

Zevalin не трябва да се прилага при упоменатите по-долу групи пациенти, тъй като при тях не са определени ефикасността и безопасността:

- пациенти, при които повече от 25% от костния мозък е инфилтриран с лимфомни клетки,
- пациенти, получили преди това външно облъчване, засягащо повече от 25% от активния костен мозък,
- пациенти с брой тромбоцити $<100,000/\text{mm}^3$ или брой неутрофили $<1,500/\text{mm}^3$,
- пациенти с предходна костно-мозъчна трансплантация или стимулиране на стволовата клетка,
- деца и подрастващи на възраст под 18 години.

Специално внимание е необходимо по отношение на костно-мозъчното изчерпване.

Пациенти, получавали протеини с миши произход преди лечението с Zevalin, трябва да бъдат изследвани за човешки анти-миши антитела (НАМА). Пациенти с НАМА могат да се окажат алергични и да развият реакции на свръхчувствителност при лечение с Zevalin или други протеини с миши произход.

Тежки инфузионни реакции могат да се развият по време или след инфузия на rituximab, проявяващи се с болка в гърдите, кардиогенен шок, миокарден инфаркт, белодробен оток, камерни фибрилации, апнея, бронхоспазъм, диспнея, хипоксия, ангионевротичен едем, зачервяване, хипотония, ARDS и белодробен инфилтрат. Свързаните с инфузии реакции, причинени от Zevalin, се срещат по-рядко и протичат по-леко.

Анафилактични и други реакции на свръхчувствителност след приложение на Zevalin се съобщават при по-малко от 1% от пациентите след интравенозно приложение на протеини. Необходимо е на разположение да бъдат лекарствени продукти, използвани за терапия при алергични реакции, напр. адреналин, антихистамини и кортикостероиди, които да бъдат използвани при нужда в случай на алергична реакция по време на приложението на rituximab и радио маркиран Zevalin.

След прилагане на Zevalin, пациентите трябва да бъдат изследвани за НАМА, преди да се премине към по-нататъшно приложение на протеини с миши произход.

Тежки кожно-лигавични реакции, включващи синдром на Stevens-Johnson с фатален изход, са съобщавани рядко във връзка с терапевтичните режими Zevalin, включващи rituximab и радио маркиран Zevalin.

Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за определяне на ефекта върху фертилитета и репродуктивността. Поради характера на продукта, жените във фертилна възраст, както и мъжете, трябва да предприемат ефективни контрацептивни мерки, както по време на лечението с Zevalin, така и 12 месеца след това.

Безопасността от имунизирание, особено с жива вирусна ваксина, след лечение с Zevalin, не е била предмет на проучване. Способността за развитие на първичен или анамнестичен хуморален отговор към ваксините също не е била проучвана.



4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Няма известни взаимодействия с други лекарствени продукти. Не са провеждани проучвания върху различните видове взаимодействие.

4.6. Бременност и кърмене

Репродуктивни проучвания с животни не са провеждани с ibratumomab tiuxetan. Тъй като е известно, че IgG преминава през плацентата, както и поради радиационния ефект на продукта, Zevalin не трябва да се прилага по време на бременност. Евентуална бременност трябва да бъде изключена, преди началото на лечението при жени. Жените във фертилна възраст, както и мъжете, трябва да използват ефективни контрацептивни методи, както по време на лечението с Zevalin, така и 12 месеца след това. Когато се налага приложение на Zevalin при жени във фертилна възраст, трябва винаги да се получи необходимата информация относно възможна бременност. Всяка жена, която е с пропуснато месечно кървене, следва да се приема за бременна, докато не се докаже противното, а провежданото лечение не трябва да включва йонизираща радиация. Не е известно дали ibratumomab tiuxetan се екскретира в кърмата при хора. Тъй като човешкия IgG се екскретира в кърмата при хора и поради това, че съществуващият потенциал за абсорбция и имуносупресия при новородени не е известен, жените трябва да преустановят кърменето.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Zevalin може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като една от често съобщаваните нежелани реакции е замаяване.

4.8. Нежелани реакции

Радиационната доза при терапевтично приложение може да доведе до вторични злокачествени заболявания и до развитие на наследствени дефекти. Необходимо е да се установи, че рисковете от радиация са по-малко, отколкото от самото заболяване. Очаква се при повечето от пациентите да се проявят нежелани реакции. Честотата на нежеланите реакции, обобщени по-долу (много чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$, $< 1/10$, не чести $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, редки $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$, много редки $< 1/10\ 000$) се базира на данни от клинични проучвания. Нежеланите лекарствени реакции от пост-маркетингови данни са описани отделно. Нежеланите реакции е възможно да са свързани с терапевтичния режим на Zevalin, включващ rituximab и радиомаркиран Zevalin.

Анафилактични реакции и свръхчувствителност

Анафилактични и други реакции на свръхчувствителност са съобщавани при по-малко от 1 % от пациенти след интравенозно приложение на протеини. Лекарствени продукти за лечение на реакции на свръхчувствителност, като адреналин, антихистамини и кортикостероиди, трябва да бъдат на разположение за незабавно приложение в случай на алергична реакция по време на приложението на Zevalin.

Хематологични нежелани реакции

Хематологичната токсичност е много често наблюдавана при клинични проучвания и е дозозависима. Средното време на живот на кръвните тромбоцити и гранулоцити е около 60 дни след началото на терапията. 3-та и 4-та степен тромбоцитопения е съобщавана със средно време за



възстановяване 13 и 21 дни, а 3-та и 4-та степен неутропения със средно време за възстановяване 8 и 14 дни.

Инфекции

През първите 13 седмици след лечение с Zevalin пациентите много често развиват инфекции. Инфекции в трети и четвърти стадий са често съобщавани. При проследяване, инфекциите често се проявяват, като в трети стадий са чести, а в четвърти не чести.

Вторични малигнени заболявания

Миелодисплазия / остра миелоидна левкемия (AML) са наблюдавани при 5 от 211 пациента на лечение с Zevalin. Рискът от развитие на вторична миелодисплазия или левкемия след терапия с алкилиращи агенти, е добре познат. Тъй като всички тези пациенти са били преди това третирани с алкилиращи агенти, наличните резултати предоставят незадоволителни данни дали Zevalin допринася за увеличаване на риска от миелодисплазия или на продължителността на риска.

Честота на нежеланите реакции по системи и органи

Таблицата по-долу предоставя данни за нежеланите реакции по системи и органи:

Като цяло, всякакъв вид инфекции се появяват много често, но са изброени в таблицата със специфичния термин, с който са съобщавани.

Система, орган	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)	Не чести ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Редки ($< 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$)
Нарушения на кръвната и лимфна система	Анемия, Левкоцитопения, Неутропения, Тромбоцитопения	Фебрилна неутропения, Лимфоцитопения, Панцитопения		
Сърдечни нарушения			Тахикардия	
Гастро-интестинални нарушения	Гадене	Абдоминална болка, Запек, Диария, Диспепсия, Дразнене на гърлото, Повръщане		
Общи нарушения и състояния свързани с мястото на приложение	Астения, Пирексия, Втрисане	Грипен синдром, Хеморагия при тромбоцитопения, Общо неразположение, Болка, Периферен оток		
Нарушения на имунната система		Свръх-чувствителност		



Система, орган	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)	Не чести ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Редки ($< 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$)
Инфекции и заразяване		Инфекция, Орална моноилиаза, Пневмония, Сепсис, Инфекция на пикочните пътища		
Метаболизъм и нарушения на храненето		Анорексия		
Нарушения на костно-мускулната система, съединителната тъкан и костите		Артралгия, Болка в гърба, Миалгия, Болка във врата		
Неоплазми (доброкачествени и злокачествени)		Туморна болка	Миелодиспластичен синдром	Остра миелоидна левкемия, Менингиом
Нарушения на нервната система		Замайване (без вертиго), Главоболие, Безсъние		
Психични нарушения		Тревожност		
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения		Кашлица, Ринит		
Нарушения на кожа и подкожна тъкан		Сърбеж, Обрив, Повишено изпотяване		
Съдови нарушения				интракраниална хеморагия при тромбоцитопения

Прогресирането на болестта е естественото развитие на основното заболяване.

Пост-маркетингови данни

Кожно-лигавични реакции, включващи синдром на Stevens-Johnson с фатален изход, са съобщавани рядко в пост-маркетингови проучвания.



4.9 Предозиране

Предозиране при доза от 19.2 MBq/kg [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin е наблюдавано по време на клиничните проучвания. Наблюдава се очакваната хематологична токсичност, проявяваща се в 3-та или 4-та степен. Пациентите се възстановяват от тези прояви и предозирането не е довело до сериозен или фатален изход.

Не е известен специфичен антидот при предозиране на [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin. Лечението включва преустановяване приложението на Zevalin и провеждане на поддържаща терапия, която може да включва прилагане на растежни фактори. Ако са налични, могат да се приложат автоложни стволови клетки за овладяване на хематологичната токсичност.

За инцидентно приложение на чист радиофармацевтичен прекурсор yttrium-90, направете справка с продуктова информация за yttrium-90.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: терапевтични радиофармацевтични продукти

АТС код: V10XX02

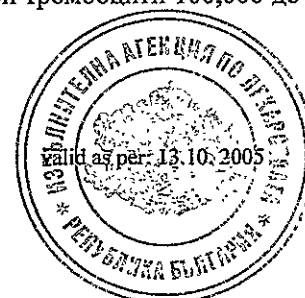
Ibritumomab tiuxetan е рекомбинантно мише IgG₁ kappa моноклонално антитяло, специфично за В-клетъчния антиген CD20. Ibritumomab tiuxetan е насочен към антигена CD20, който е локализиран на повърхността на малигнените и нормални В-лимфоцити. По време на В-клетъчното съзряване CD20 първо се проявява в междинния стадий на В-лимфобласта (пре-В-клетка) и изчезва по време на крайния стадий на В-клетъчното съзряване в плазмени клетки. Не се отстранява от клетъчната повърхност и не навлиза във вътрешността на клетката при свързване с антитялото. Свързаното антитяло има очевиден афинитет, постоянен за CD20 антигена, приблизително 17 nM. Моделът на свързване е много ограничен, без възможност за кръстосана реакция с други левкоцити или с други видове човешка тъкан.

[⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin се свързва специфично с В-клетките, включително малигнени клетки с CD20-експресия. Изотопът yttrium-90 е чист β-емитер със средна дължина около 5 mm. Това убива едновременно таргетните и съседните клетки.

Първоначалното лечение с rituximab е необходимо, за да изчисти циркулиращите В-клетки, което да позволи на Zevalin да достави по-специфично радиация на лимфомите. Rituximab се прилага в намалена доза, в сравнение с одобрената монотерапия.

Лечението с [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin също така води до изчерпване на нормалните CD20+ В-клетки. Фармакодинамичният анализ показва, че това е временен ефект; възстановяването на нормалните В-клетки започва в следващите 6 месеца и средният брой В-клетки се връща до нормално ниво в рамките на 9 месеца след лечението.

Безопасността и ефикасността на терапевтичния режим с Zevalin са проследени в две мулти-центрови проучвания, включващи 197 пациента. Терапевтичният режим с Zevalin е прилаган по два начина (виж 4.2). Ефективността и токсичността на разновидност на Zevalin терапевтичния режим с намалена активност на [⁹⁰Y]-Zevalin са били определени в трето проучване, включващо като цяло 30 пациента, които са със средно тежка тромбоцитопения (брой тромбоцити 100,000 до 149,000 клетки/mm³).



Проучване 1 е нерандомизирано проучване с 54 пациента с рецидив на фоликуларен лимфом, рефрактерен на терапия с rituximab. Прието е, че пациентите са нечувствителни на предходна терапия с rituximab, когато липсва пълен или частичен отговор, или ако времето до прогресия на заболяването (TTP) е < 6 месеца. За първичен краен резултат за ефективност на проучването е приета общата степен на отговор (ORR), според International Workshop Response Criteria (IWRC). Вторичният краен резултат за ефективност включва времето за прогресия на заболяването (TTP) и продължителността на отговора (DR). При вторичен анализ, сравняващ обективния отговор на терапевтичния режим на Zevalin с този, наблюдаван при най-съвременната терапия с rituximab, средната продължителност на отговор след Zevalin терапевтичния режим е бил 6 срещу 4 месеца. Таблица 1 обобщава данните за ефективност при това проучване.

Проучване 2 е рандомизирано, контролирано, многоцентрово сравнително проучване между терапевтичен режим със Zevalin и терапия с rituximab. Проучването е проведено с 143 пациента с рецидив или рефрактерен ниско степенен или фоликуларен Нехочкинов лимфом (NHL) или трансформиран В-клетъчен NHL. Общо 73 пациенти са били на Zevalin терапевтичен режим, а 70 пациента са приемали rituximab 375 mg/m² седмично по 4 интравенозни инфузии. Първичен краен резултат за ефективност на проучването е определянето на ORR на база на IWRC (виж таблица 1). ORR е значително по-висок (80 % срещу 56 %, p = 0.002) при пациенти, лекувани с Zevalin терапевтичен режим. Вторичният краен резултат за ефективност, продължителността на отговора и времето до прогресия, не са сигнификантно различни и при двата терапевтични режима.

Таблица 1.

 Обобщени данни за ефективност¹

	Проучване 1	Проучване 2	
	Zevalin терапевтичен режим N = 54	Zevalin терапевтичен режим N = 73	Rituximab N = 70
ORR (%)	74	80	56
Отговор в пълна степен (%)	15	30	16
CRu Rate ² (%)	0	4	4
Median DR ^{3,4} (месеци) [диапазон ⁵]	6.4 [0.5-24.9+]	13.9 [1.0-30.1+]	11.8 [1.2-24.5]
Среден TTP ^{3,6} (месеци) [диапазон ⁵]	6.8 [1.1-25.9+]	11.2 [0.8-31.5+]	10.1 [0.7-26.1]

¹ IWRC: International Workshop response criteria

² CRu: Непотвърден пълен отговор

³ Очакван при наблюдавания диапазон.

⁴ Продължителност на отговора: период между появата на отговора и прогресията на заболяването.

⁵ "+" индикатор за продължаващ отговор.

⁶ Време до прогресията на заболяването: период между първата инфузия и прогресията на заболяването.


Проучване 3 включва 30 пациента с рецидив или рефрактерен ниско-степенен или фоликуларен Нехочкинов лимфом, които имат умерена степен на тромбоцитопения (тромбоцитен брой 100,000 до 149,000 клетки/ mm^3). От проучването са изключени пациенти с ≥ 25 % лимфомно инфилтриране на костния мозък и/или намален костномозъчен резерв. Прието е, че пациентите са с намален костномозъчен резерв, ако: имат предходна миелоаблация, подпомогната със стволови клетки, предходна външна радиация до > 25 % от активния костен мозък; тромбоците брой $< 100,000$ клетки/ mm^3 ; или брой неутрофили $< 1,500$ клетки/ mm^3 . При това проучване е използвана разновидност на Zevalin терапевтичния режим с по-ниска активност на килограм телесно тегло (11 MBq/kg) [^{90}Y]- Zevalin. Обективно е наблюдаван продължителен терапевтичен отговор [67 %ORR (95 % CI: 48-85 %), 11,8 месеца среден DR (диапазон: 4-17 месеца) и завършващ с хематологична токсичност в по-голяма честота (виж 4.8) в сравнение с Проучване 1 и 2.

5.2 Фармакокинетични свойства

При пациенти, на които е приложена интравенозна инфузия с 250 mg/m^2 rituximab, последвана от интравенозно инжектиране на 15 MBq/kg от [^{90}Y]-радиомаркиран Zevalin, средният серумен ефективен полуживот на [^{90}Y]-радиомаркиран Zevalin е 28 h.

Тъй като yttrium-90 формира стабилен комплекс с ibritumomab tiuxetan, биоразпределението на радиоактивното вещество следва биоразпределението на анти тялото. Облъчването при емитираните бета частици от yttrium-90 е в радиус от 5 mm около изотопа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Приблизителната радиационна доза при хора, получена от проучвания с [^{90}Y]- или [^{111}In]-радиомаркиран ibritumomab tiuxetan за биоразпределението при мишки, предполага приемлива радиация за нормална човешка тъкан с ограничени нива на радиация за скелет и костен мозък. Хеалатно свързания tiuxetan формира стабилен комплекс с радиоизотопите yttrium-90 и indium-111 и може да се очаква само незначителна деградация поради радиолиза.

Токсикологични проучвания с не-радиоактивната съставка при единични и многократни дози при маймуни не са показали никакви рискове, с изключение само на очакваното В-клетъчно изчерпване, възникващо при употреба на ibritumomab tiuxetan самостоятелно или в комбинация с rituximab.

Не са провеждани проучвания за репродуктивната и ембрионална токсичност, както и за мутагенния и канцерогенен потенциал (виж 4.4 и 4.6).

Проучвания за мутагенния и канцерогенен потенциал на Zevalin не са провеждани. Поради излагане на йонизиращо лъчение от радиомаркираното вещество е необходимо да се има в предвид наличието на риск от мутагенен или канцерогенен ефект.

5.4 Радиационна дозиметрия

Yttrium-90 се разпада при емисия на високо-енергийни бета-частици с физичен полуживот 64.1 часа (2.67 дни). Продуктът от радиоактивния разпад е стабилен цирконий-90. Дължината на бета-емисията (χ_{90}) при yttrium-90 в тъкан е 5 mm.

Анализите на очакваната абсорбирана радиационна доза са проведени чрез използване на количествено изображение с гама-емитерен [^{111}In]-радиомаркиран Zevalin, кръвна проба и софтуерната програма MIRDSE3. Дозата за изображение на [^{111}In]-радиомаркиран Zevalin



винаги е прилагана незабавно след инфузия с rituximab 250 mg/m² за изчерпване на периферните CD20+ клетки и за оптимизиране на биоразпределението. След приложението на [¹¹¹In]-радиомаркиран Zevalin, се извършва сканиране на цялото тяло до осем пъти, като се получават предни и задни изображения. Кръвните проби, които се използват за калкулиране на преживяемостта на костния мозък, се вземат до осем пъти.

Базирайки се на дозиметрични проучвания с [¹¹¹In]-радиомаркиран Zevalin, проведени с 179 пациента, включени в четири клинични проучвания; приблизителната радиационна дозиметрия за отделни органи в следствие приложението на [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin с активност 15 MBq/kg и 11 MBq/kg е калкулирана според Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) (таблица 2). Приблизителната абсорбирана радиационна доза за отделните органи е значително под приетите норми за безопасност. Дозиметричните резултати при отделните пациенти нямат прогностична стойност за токсичността на [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin.

Таблица 2.
Приблизителна абсорбирана радиационна дозова форма [⁹⁰Y]- Zevalin

Орган	[⁹⁰ Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Средно	Диапазон
Слезка ¹	9.4	1.8 - 20.0
Черен дроб ¹	4.8	2.9 - 8.1
Долна стена на дебело черво ¹	4.7	3.1 – 8.2
Горна стена на дебело черво ¹	3.6	2.0 – 6.7
Сърдечна стена ¹	2.9	1.5 - 3.2
Бели дробове ¹	2.0	1.2 - 3.4
Тестиси ¹	1.5	1.0 – 4.3
Тънки черва ¹	1.4	0.8 – 2.1
Червен костен мозък ²	1.3	0.6 - 1.8
Стена на пикочен мехур ³	0.9	0.7 - 1.3
Костна повърхност ²	0.9	0.5 - 1.2
Яйчници ³	0.4	0.3 - 0.5
Матка ³	0.4	0.3 - 0.5
Надбъбреци ³	0.3	0.2 - 0.5
Мозък ³	0.3	0.2 - 0.5
Гърди ³	0.3	0.2 - 0.5
Стена на жлъчен мехур ³	0.3	0.2 - 0.5
Мускули ³	0.3	0.2 - 0.5
Панкреас ³	0.3	0.2 - 0.5



Кожа ³	0.3	0.2 - 0.5
Стомах ³	0.3	0.2 - 0.5
Тимус ³	0.3	0.2 - 0.5
Щитовидна жлеза ³	0.3	0.2 - 0.5
Бъбреци ¹	0.1	0.0 - 0.3
Тялото като цяло ³	0.5	0.4 - 0.7

¹ От значение за определен орган

² От значение за сакрума

³ От значение за цялото тяло

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ibritumomab tiuxetan флакон:

Sodium chloride
 Water for injections

Sodium acetate флакон:

Sodium acetate
 Water for injections

Буферен флакон:

Human albumin solution
 Sodium chloride
 Disodium phosphate dodecahydrate
 Sodium hydroxide
 Potassium dihydrogen phosphate
 Potassium chloride
 Pentetic acid
 Hydrochloric acid, diluted
 Water for injections

6.2 Несъвместимости

Лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След радиомаркиране се препоръчва незабавно приложение. Химична и физична стабилност е доказана за 8 часа при температура 2°C - 8°C на защитено от светлина място.



6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при 2°C - 8°C (в хладилник).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от светлина място.

След радиомаркиране: Да се съхранява при 2°C - 8°C (в хладилник) и защитен от светлина.

Съхранението трябва да е в съответствие с националните изисквания за радиоактивни материали.

6.5 Данни за опаковката

2 ml разтвор на ibritumomab tiuxetan във флакон (стъкло тип I) с гумена тапа (тефлоново очертан бромобутил)

2 ml разтвор на натриев ацетат във флакон (стъкло тип I) с гумена тапа (тефлоново очертан бромобутил)

10 ml буфер във флакон (стъкло тип I) с гумена тапа (тефлоново очертан бромобутил)

10 ml празен реакционен флакон (стъкло тип I) с гумена тапа (тефлоново очертан бромобутил)

Всяка опаковка съдържа 1 кит.

6.6 Препоръки при употреба

Прочетете внимателно инструкциите преди да започнете процедурата на приготвяне.

Необходима е подходяща асептична техника и предпазни мерки за боравене с радиоактивни материали. Необходимо да се използват непромокаеми ръкавици при приготвянето и определянето на радиоактивната чистота на [⁹⁰Y]-радиомаркирания Zevalin.

Не са наблюдавани несъвместимости между Zevalin и наборите за инфузия.

Приложението на радиофармацевтични продукти крие рискове от външна радиация или контаминация от урина, повръщане и т.н. Поради това е необходимо да се вземат радиационни предпазни мерки в съответствие с местните изисквания. Не употребеният продукт или отпадъчни материали трябва да се унищожават в съответствие с местните изисквания. Контаминирания материал трябва да бъдат унищожавани като радиоактивни отпадъци, по съответната за това процедура.

Особености на yttrium-90

- препоръчани са следните минимални изисквания за особеностите на yttrium-90:

Радиоактивна концентрация при приложението 1.67 to 3.34 GBq/ml

Обща използваема активност за доставяне при приложението ≥ 1.48 GBq съответстващи на 0.44 ml до 0.89 ml разтвор yttrium-90



НCl концентрация	0.035-0.045 M
Хлорна идентификация	позитивна
Итрий идентификация	позитивна
Радиохимична чистота на разтвор на yttrium-90 chloride	≥ 95% от свободния йонен yttrium-90
Бактериални ендотоксини	≤ 150 EU/ml
Стерилност	Няма растеж
Радионуклидна чистота – съдържание на strontium-90	≤ 0.74 MBq strontium-90 / 37 GBq yttrium-90
Метални примеси	
Метали общо*	≤ 50 ppm
Индивидуално метали*	≤ 10 ppm each

* Включването на метали е необходимо да се базира на специфичен производствен процес. Контрол на тези метали може да се постигне или чрез процес на валидиране или чрез тест на освобождаване.

- Допълнително изпитване, което може да се наложи за оценка на съответствие

Специфични за процеса примеси:

Общ органичен въглерод (органични хелатори)	Под границата на количествено определяне *
Остатъчен процес (амоняк, нитрат)	Под границата на количествено определяне *
Общи Алфа примеси	Под границата на количествено определяне *
Общи други Бета примеси (non-strontium-90)	Под границата на количествено определяне *
Общи Гама примеси	Под границата на количествено определяне *

- Необходимо е да се включи като тест на освобождаване или контролиран чрез процес на валидиране, ако е над количествения лимит.

Инструкции за радиомаркиране на Zevalin с yttrium-90:

Стерилен, апиrogenен yttrium-90 chloride със специфицираното по-горе качество трябва да се използва за приготвяне на [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin.



Преди радиомаркирането е необходимо Zevalin да бъде изваден от хладилника на стайна температура от 25°C.

Гумените тапи на флаконите от кита, както и флаконът с yttrium-90 chloride трябва да се почистят със спиртен тампон и да се оставят свободно да изсъхнат.

Поставете флакона за реакция в подходящо защитно място за приготвяне (пластмаса оградена с олово).

Стъпка 1: Прехвърляне на разтвора натриев ацетат в реакционния флакон

Използвайки 1-ml стерилна спринцовка прехвърлете разтвора натриев ацетат в реакционния флакон. Обемът на добавения натриев ацетат е еквивалентен на 1.2 пъти обема на yttrium-90 chloride, който ще бъде прехвърлен при стъпка 2.

Стъпка 2: Прехвърляне на yttrium-90 chloride в реакционния флакон

Асептично се прехвърля 1500 MBq yttrium-90 chloride с 1 ml стерилна спринцовка в реакционния флакон, съдържащ разтворът натриев ацетат, прехвърлен при стъпка 1. Разбърква се напълно чрез покриване на цялата вътрешна повърхност на реакционния флакон. Разбърква се чрез обръщане, въртене на флакона, като се отбягва разпенване на разтвора.

Стъпка 3: Прехвърляне на разтвора ibritumomab tiuxetan в реакционния флакон

Използвайки 2-3 ml стерилна спринцовка се прехвърля 1.3 ml разтвор ibritumomab в реакционния флакон. Разбърква се напълно чрез покриване на цялата вътрешна повърхност на реакционния флакон. Разбърква се чрез обръщане, въртене на флакона, като се избягва разпенване на разтвора.

Разтворът yttrium-90 chloride/acetate/ibritumomab tiuxetan се поставя на стайна температура за инкубационен период от пет минути. Време за радиомаркиране по-кратко от четири минути и по-дълго от шест минути ще доведе до неадекватно радиосмесване.

Стъпка 4: Добавяне на буфера в реакционния флакон

Използвайки 10-ml спринцовка с широка игла (18-20 G), изтеглете буфера, което ще доведе до общ обем от 10 ml.

След пет минути инкубационен период добавете буфера в реакционния флакон за завършваща инкубация. Непосредствено преди това добавяне изтеглете равен обем въздух от реакционния флакон за да се нормализира налягането. Внимателно добавете буфера в долната част на реакционния флакон. Не разпенвайте, разклащайте или разбърквайте сместа.

Стъпка 5: Изпитване на разтвора [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin за специфичната му радиоактивност

Радиохимичната чистота на радиомаркирания продукт се постига когато повече от 95% от yttrium-90 е смесен с моноклоналното антителило.

Преди приложението му процентът радиосмесване на [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin трябва да бъде проверен според процедурата, изложена по-долу.

Внимание: Пациентът не трябва да получава повече от 1200 MBq.



Инструкция за определяне процента радиосмесване

Анализът на радиосмесването за радиохимичната чистота се осъществява чрез Instant Thin Layer Chromatography (ITLC) и трябва да се проведе съгласно следната процедура:

Необходими материали, които не се съдържат в Zevalin kit:

- Хроматографска камера
- Подвижна фаза: разтвор натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%), бактериологично чист
- ITLC лента (ITLC силициев гел (SG) Art. No. 61885, Gelman Sciences, Ann Arbor, Michigan, USA или еквивалентен; размери: 0.5 cm x 6 cm, начало: 1.4 cm, линия на прерязване: 3.5 cm, разтварящ фронт: 5.4 cm)
- Сцинтилационни флакони
- Течен сцинтилационен коктейл (Ultima Gold, каталожен No. 6013329, Packard Instruments, USA или еквивалентен)

Анализ:

- 1.) Добавете около 0.8 ml 0.9% разтвор на натриев хлорид към камерата, като внимавате течността да не достигне до 1.4 cm на началната маркировка на ITCL лентата.
- 2.) Използвайки 1 ml инсулинова спринцовка с игла 25- до 26-G, поставете една капка (7-10 µl) от [⁹⁰Y]-радиомаркирания Zevalin върху началото на лентата ITLC. Тогава маркирайте една лента и отделете три ITLC ленти. Може да се наложи разреждане (1:100) преди да се капне [⁹⁰Y]-радиомаркирания Zevalin на ITLC лентите.
- 3.) Поставете ITLC лентата в камерата и позволете на разтварящия фронт да премине 5.4 cm маркировката.
- 4.) Отстранете ITLC лентата и я разрежете на половина по 3.5 cm линия на срязване. Поставете всяка половина в отделен сцинтилационен флакон към който трябва да се добави 5 ml LSC коктейл (Ultima Gold, каталожен No. 6013329, Packard Instruments, USA или еквивалентен). Поставете всеки флакон в бета брояч или съответен подходящ брояч за една минута (CPM), запишете коригирания нетен брой.
- 5.) Калкулирайте средната радиохимична чистота (RCP) както следва:
- 6.) Среден % RCP =
$$\frac{\text{нетен CPM в долната половина} \times 100}{\text{нетен CPM в горната половина} + \text{нетен CPM в долната половина}}$$
- 7.) Ако средната радиохимична чистота е по-малко от 95%, продуктът не трябва да се прилага.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Schering AG, D-13342 Berlin, Germany

8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Schering AG, D-13342 Berlin, Germany

9. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

13.10.2005

