Инструкция

(информация для специалистов)

по медицинскому применению препарата

Зевалин

(Zevalin®)

Регистрационный номер

Торговое название

Зевалин

Международное непатентованное название

Ибритумомаб тиуксетан

Лекарственная форма

Набор для приготовления радиофармацевтического раствора для внутривенного введения

Состав

Набор содержит:

Раствор ибритумомаба тиуксетана (конъюгированные антитела)

2 мл раствора содержат:

Активный компонент: конъюгированные антитела 3,2 мг*

Вспомогательные компоненты: натрия хлорид, вода для инъекций

* - соответственно 2,08 мг/10 мл после мечения ^{90}Y

Раствор натрия ацетата

2 мл раствора содержат: натрия ацетата моногидрат, вода для инъекций

Буферный раствор

10 мл раствора содержат: альбумин человеческий, натрия гидрофосфата гептагидрат, калия дигидрофосфат, натрия хлорид, калия хлорид, ДТРА (диэтилтриаминопентауксуная кислота), вода для инъекций

Флакон для приготовления препарата (пустой)

Описание

Раствор ибритумомаба тиуксетана: прозрачный бесцветный или слегка окрашенный раствор.

Раствор натрия ацетата: прозрачный бесцветный раствор.

Буферный раствор: прозрачный раствор желтого, коричневато-желтого или зеленовато-желтого цвета.

Флакон для приготовления препарата: укупоренный пустой стеклянный флакон вместимостью 10,0 мл.

Физико-химические свойства

Готовый к использованию раствор препарата Зевалин содержит радиоактивный изотоп иттрия-90. Изотоп иттрия-90 получают при радиоактивном распаде материнского радионуклида стронция-90. ^{90}Y распадается в стабильный цирконий-90 с испусканием бета-частиц с максимальной энергией – 2.281 МэВ (99.98%). Период полураспада иттрия-90 составляет 2.67 дней (64.1 ч).

Фармакотерапевтическая группа

Радиофармацевтическое терапевтическое средство

Код АТХ

V10XX02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ибритумомаб тиуксетан представляет собой рекомбинантное IgG_1-каппа моноклональное антитело, вырабатываемое генетически измененными клетками яичника китайского хомячка, конъюгированное с хелатообразователем МХ-ДТПА. и имеющее специфичность против В-клеточного антигена CD20. Мишенью ибритумомаба тиуксетана является антиген CD20, находящийся на поверхности злокачественных и нормальных В-лимфоцитов. В процессе созревания В-клеток CD20 первоначально экспрессируется на промежуточной стадии В-лимфобластов (пре-В-клетки), а затем утрачивается во время завершающей стадии созревания В-клеток до плазматических клеток. После связывания с антителом CD20 не отсоединяется от клеточной мембраны и не интернализуется. Сродство конъюгированного антитела с антигеном CD20 характеризуется кажущейся константой связывания примерно 17 нМ. Связывание является очень специфичным и характеризуется отсутствием перекрестных реакций с другими лейкоцитами и другими типами ткани человека.

Зевалин, меченый иттрием-90, специфически связывается с В-клетками, включая злокачественные клетки, экспрессирующие CD20. Изотоп иттрий-90 представляет собой чистый бета-излучатель со средней длиной пробега бета-частиц примерно в 5мм, что обуславливает его способность убивать как клетки-мишени, так и соседствующие с ними клетки.

Предварительное введение ритуксимаба позволяет заблокировать нормальные В-клетки с целью более эффективного связывания препарата Зевалин® с клетками лимфомы. При этом ритуксимаб вводится в уменьшенной дозе, чем при монотерапии. По сравнению со стандартной монотерапией, ритуксимаб в этом случае назначается в уменьшенной дозе.

Терапия Зевалином, меченым иттрием-90, также приводит к снижению количества нормальных CD20-положительных В-клеток. Фармакодинамический анализ показал, что это явление носит временный характер; восстановление нормальных В-клеток начиналось через 6 месяцев, и средние показатели количества В-клеток устанавливались в пределах нормы через 9 месяцев после лечения.

Фармакокинетика

У пациентов получивших внутривенные инфузии ритуксимаба в дозе 250 мг/м^2 поверхности тела с последующей внутривенной инъекцией Зевалина в дозе 15 МБк/кг веса тела средний эффективный период полувыведения препарата из сыворотки крови составил 28 часов.

Поскольку иттрий-90 образует устойчивый комплекс с ибритумомаба тиуксетаном, биораспределение радиоактивной метки повторяет биораспределение антитела.

Показания

Зевалин предназначен для лечения рецидивирующей или рефрактерной CD20-положительной индолентной В-клеточной неходжкинской лимфомы у взрослых пациентов.

Консолидирующая терапия после достижения ремиссии у ранее не леченых пациентов с фолликулярной лимфомой.

Противопоказания

Применение препарата противопоказано при наличии гиперчувствительности к ибритумомаба тиуксетану, иттрия хлориду, ритуксимабу, другим мышиным белкам или любому другому компоненту препарата, а также в период беременности и лактации.

В связи с отсутствием опыта применения не рекомендуется применение препарата у детей и подростков младше 18 лет.

С осторожностью

Ввиду отсутствия доказательств безопасности и эффективности Зевалин не рекомендуется назначать нижеуказанным категориям пациентов:

- пациенты с инфильтрацией клетками лимфомы более 25% костного мозга,

-пациенты, предварительно получавшие лучевую терапию, затрагивающую более 25% активного костного мозга,

- пациенты с количеством тромбоцитов менее 1×10^5/мкл (при монотерапии Зевалином) и с количеством тромбоцитов менее $1,5\times10^5$/мкл (при консолидирующей терапии Зевалином)

- пациенты с количеством нейтрофилов менее 1.5×10^3/мкл , а также

- пациенты, предварительно перенесшие пересадку костного мозга или стволовых клеток.

Ввиду возможного истощения костного мозга необходима особая осторожность при применении препарата.

Зевалин не рекомендуется назначать пациентам, у которых вероятно развитие признаков гематологической токсичности, представляющих угрозу для жизни.

Беременность и период кормления грудью

Исследований репродуктивной функции у животных с использованием ибритумомаба тиуксетана не проводилось. Так как IgG способен проникать через плацентарный барьер, Зевалин, содержащий в своем составе радиоактивный иттрий-90, не должен быть использован в течение всего периода беременности. Беременность должна быть исключена перед началом лечения. Женщины и мужчины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции в течение лечения Зевалином, а также в течение 12 месяцев после терапии. При необходимости введения препарата женщинам детородного возраста всегда следует установить возможность наличия беременности. Женщина, у которой отсутствовало менструальное кровотечение, должна считаться беременной до тех пор, пока не будет доказано обратное, при данных обстоятельствах следует рассматривать целесообразность назначения альтернативных методов терапии, не предусматривающих облучение.

Возможность выделения ибритумомаба тиуксетана в грудное молоко не известна. Поскольку IgG выделяется в грудное молоко, а также в связи с тем, что возможность всасывания и иммунодепрессии у младенца, при применении ибритумомаба тиуксетана, не установлена, женщины должны прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Инфузии должны производиться под тщательным контролем опытного врача при непосредственном наличии полного набора реанимационного оборудования. (для соблюдения правил работы с радиоактивными веществами см. разделы «Особые указания» и «Инструкцию по использованию/приготовлению препарата)

Зевалин должен использоваться только после предварительного введения ритуксимаба.

Способ применения и дозы для ритуксимаба указаны в соответствующей инструкции по медицинскому применению.

Приготовленный раствор препарата должен вводиться в течение 10 минут путем медленной внутривенной инфузии. Не вводить болюсно.

Перед непосредственным введением пациенту готовый к использованию препарат должен быть проверен по показателю – радиохимическая чистота, в случае если данный показатель менее 95% препарат не может быть введен.

Способ приготовления и контроля качества препарата

Способ приготовления препарата указан в приложении к инструкции по медицинскому применению.

Рекомендуемые дозы

- Для пациентов, получающих Зевалин в качестве монотерапии:

- для пациентов с содержанием тромбоцитов 1.5×10^5/мкл и более: от 15МБк/кг массы тела до максимальной дозы – 1200МБк/кг;

- для пациентов с содержанием тромбоцитов более 1×10^5/мкл, но менее чем 1.5×10^5/мкл: от 11МБк/кг массы тела до максимальной дозы – 1200МБк/кг.

- Для пациентов, получающих Зевалин в качестве консолидирующей терапии:

- для пациентов с содержанием тромбоцитов 1.5×10^5/мкл и более: от 15МБк/кг массы тела до максимальной дозы – 1200МБк/кг;

- для пациентов с содержанием тромбоцитов менее $1,5\times10^5$/мкл консолидирующая терапия не проводится

Зевалин, меченный иттрием-90, можно вводить непосредственно в инфузионный катетер. На участке между пациентом и входным устройством инфузионной системы следует установить слабо связывающий белки фильтр с порами 0,2 или 0,22 мкм. После инфузии Зевалина, меченного иттрием-90, систему следует промыть не менее чем 10 мл раствора хлорида натрия с концентрацией 9 мг/мл (0,9%).

Терапия состоит из двух внутривенных инъекций ритуксимаба и одной инъекции Зевалина в следующем порядке:

День 1: Внутривенная инфузия ритуксимаба в дозе 250 мг/м^2 поверхности тела.

День 7, 8 или 9: внутривенная инфузия ритуксимаба в дозе 250 мг/м^2 поверхности тела незадолго перед введением Зевалина. Зевалин вводится в течение 10 минут путем внутривенной инфузии в дозе не более максимальной (1200 МБк/кг).

Повторный курс

Данные о повторных курсах лечения пациентов Зевалином отсутствуют.

Дети

Опыт применения препарата у пациентов младше 18 лет отсутствует.

Лучевые нагрузки

Органы	Средняя поглощенная доза (мГр/МБк)
Селезенка	9.4
Печень	4.8
Нижний отдел толстой кишки	4.7
Верхний отдел толстой кишки	3.6
Сердце	2.9
Легкие	2
Яички	1.5
Тонкая кишка	1.4
Красный костный мозг	1.3
Стенка мочевого пузыря	0.9
Кости	0.9
Яичники	0.4
Матка	0.4
Надпочечник	0.3
Мозг	0.3
Молочная железа	0.3
Желчный пузырь	0.3
Мышцы	0.3
Поджелудочная железа	0.3
Кожа	0.3
Желудок	0.3
Вилочковая железа	0.3
Щитовидная железа	0.3

Почки	0.1
Все тело	0.5 мЗв/МБк

Побочное действие

Доза радиации, полученная во время лечения, может вызывать развитие вторичных злокачественных заболеваний и дефектов генома. Необходима гарантия того, что риск, связанный с радиацией, меньше чем риск, обусловленный самим заболеванием.

У пациентов можно ожидать развития нежелательных побочных реакций. Приведенные ниже показатели частоты нежелательных реакций (очень часто ≥10%, часто ≥1 до <10%, нечасто <1%) основаны на данных клинических исследований вне зависимости от причинной связи.

Постмаркетинговые данные о побочных реакциях, представлены отдельно и могут быть связаны с применением как Зевалина, так и ритуксимаба.

Анафилактические реакции и повышенная чувствительность

Анафилактические реакции и другие реакции повышенной чувствительности после внутривенного введения белков отмечались менее чем у 1% пациентов. На случай развития аллергической реакции при введении Зевалина необходимо держать наготове лекарственные средства для лечения реакций повышенной чувствительности, например, адреналин, антигистаминные и глюкокортикостероидные препараты.

Гематологические побочные реакции

В клинических исследованиях очень часто наблюдалась дозозависимая гематологическая токсичность. Среднее время сокращения количества тромбоцитов и гранулоцитов в крови до самого низкого показателя составляло около 60 дней после начала терапии. Отмечалась тромбоцитопения 3 или 4 степени со средним временем восстановления 13 и 21 день, а также нейтропения 3 или 4 степени со средним временем восстановления 8 и 14 дней соответственно. Применение Зевалина в качестве консолидирующей терапии после достижения ремиссии среднее время восстановления для тромбоцитопении 3 степени составило 20 дней и 30 дней для тромбоцитопении 4 степени, а для нейтропении 3 или 4 степени 20 и 28 дней соответственно.

Инфекционные заболевания

В ходе первых 13 недель после лечения Зевалином у пациентов очень часто развивались инфекционные заболевания. Часто отмечались инфекции 3 и 4 степени. В период последующего наблюдения инфекции возникали часто. При этом инфекции 3 степени наблюдались часто, а 4 степени – нечасто.

Вторичные злокачественные заболевания

Миелодисплазия/острая миелоидная лейкемия отмечалась у 5 из 211 пациентов, которых лечили Зевалином. О риске развития вторичной миелодисплазии или лейкемии после терапии алкилирующими средствами хорошо известно. Поскольку все эти пациенты проходили предварительный курс лечения алкилирующими средствами, полученные результаты не предоставляют достаточной информации о способности Зевалина повышать риск миелодисплазии, а также о степени данного риска.

Частотность нежелательных реакций по системам организма

В следующей таблице указана частотность побочных явлений в зависимости от системы организма.

В целом, инфекции, вызванные различными причинами, возникали очень часто, но они приводятся в данной таблице под специальными названиями.

Органы и системы (классификация MedDRA SOCs)	**Очень часто (≥1/10)**	**Часто (≥1/100, <1/10),**	**Нечасто (≥1/1000, <1/100)**	**Редко (≥1/10000, <1/1000)**
Кровеносная и лимфатическая системы	Анемия* Лейкоцитопения Нейтропения Тромбоцитопения	Фибрильная нейтропения Лимфоцитопения Панцитопения*		
Сердечно-сосудистая система			Тахикардия	
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота	Боль в животе Запор Диарея Диспепсия Раздражение гортани Рвота		
Общие симптомы и местные реакции	Астения Гипертермия Озноб Повышенная утомляемость	Гриппоподобный синдром Недомогание Боли Периферический отек		
Иммунной система		Повышенная чувствительность		
Инфекции и инвазии		Инфекция* Кандидоз полости рта Пневмония* Сепсис* Инфекции мочевых путей		
Метаболические и алиментарные нарушения		Анорексия		

Скелетно-мышечная система		Артралгия Боль в спине Миалгия Боль в шее		
Новообразования (доброкачественные и злокачественные)		Боли в области опухоли Миелодиспластический синдром Острая миелоидная лейкемия*		Менингиома
Нервная система		Головокружение (кроме вертиго) Головная боль Бессонница		
Психиатрические расстройства		Тревожность		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель Насморк		
Кожа и подкожные ткани		Зуд Сыпь Повышенное потоотделение		
Сосудистые нарушения	Петехии	Кровотечение при тромбоцитопении* Гипертензия Гипотензия		Внутричерепное кровотечение при тромбоцитопении*
Нарушения репродуктивной системы и заболевания молочной железы		Аменорея		

*В том числе с летальным исходом

Прогрессирование заболевания является естественным развитием заболевания

Постмаркетинговые данные (по классификации MedDRA SOCs)

Кожа и подкожные ткани: редко реакции со стороны кожи и слизистых оболочек, включая синдром Стивена-Джонсона, в т.ч. с летальным исходом.

Общие симптомы и местные реакции: единичные сообщения о кровоизлиянии с последующей реакцией в месте инфузии, такой как дерматит, шелушение кожи, язва в месте инъекции. Имеются единичные сообщения о связанном с применением Зевалина облучением, способным вызывать поражение тканей, окружающих лимфому, а также осложнениями, связанными с прорастанием лимфомы.

Передозировка

В ходе клинических исследований отмечались случаи передозировки Зевалина, меченного иттрием-90, при размере дозы 19,2 МБк/кг. Наблюдалась ожидаемая гематологическая токсичность вплоть до 3 или 4 степени. Признаки токсичности у пациентов затем пропадали, и передозировка не вызывала серьезных или летальных последствий.

Специальный антидот на случай передозировки Зевалина, меченного иттрием-90, не известен. Лечение состоит в отмене Зевалина и поддерживающей терапии, которая может включать факторы роста. При наличии соответствующей возможности следует назначить пересадку аутологичных стволовых клеток для устранения гематологической токсичности.

Информацию о случайном введении чистого промежуточного радиофармацевтического препарата иттрия-90 можно найти в описании препаратов иттрия-90.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

О взаимодействии с другими медицинскими препаратами неизвестно. Однако данное лекарственное средство не должно смешиваться с другими лекарственными средствами.

Официальных исследований взаимодействия с лекарственными средствами не проводилось.

Несовместимости Зевалина с инфузионными системами не наблюдалось.

Особые указания

Работа с готовым к применению препаратом Зевалин должна осуществляться в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99).

Поскольку Зевалин должен применяться только после предварительного введения ритуксимаба, следует ознакомиться с инструкцией по применению ритуксимаба.

Радиофармацевтические препараты должны использоваться только квалифицированными сотрудниками, имеющими соответствующую подготовку и разрешение на работу с радиоактивными веществами.

Лицо, ответственное за приготовление радиофармацевтических препаратов, должно работать в соответствии с требованиями как радиационной безопасности, так и фармацевтического качества. Необходимо применять соответствующие правила асептики, отвечающие требованиям Надлежащей производственной практики (GMP) по фармацевтическим препаратам.

У большинства пациентов назначение Зевалина приводило к тяжелой пролонгированной цитопении, как правило, обратимой.

Риск развития гематологической токсичности может увеличиваться при применении Зевалина непосредственно после лечения флударабином (менее, чем через четыре месяца).

Консолидирующая терапия Зевалином может проводиться у пациентов после химиотерапии при достижении показателей крови: содержание нейтрофилов свыше 1,500/мкл и тромбоцитов свыше $1,5\times10^5$ мкл.

Ввиду возможной сенсибилизации радиацией быстроделящихся миелоидных клеток, пациенты не должны получать лечения ростовыми факторами, такими как G-CSF менее, чем за две недели до лечения Зевалином, а также менее чем через две недели после окончания лечения.

Сообщалось о редких тяжелых реакциях со стороны кожи и слизистых оболочек, включая синдром Стивена-Джонсона, в т. ч с летальным исходом, связанных с применением Зевалина и ритуксимаба. Начало возникновения реакций варьировало от дней до месяцев. Пациенты с такими реакциями не должны далее получать лечение Зевалином любой схемы.

Пациенты, получавшие до терапии Зевалином мышиные белки, должны сдать анализы на человеческие антимышиные антитела (human anti-mouse antibodies, HAMA). У пациентов с HAMA на фоне лечения Зевалином или другими мышиными белками могут развиваться аллергические реакции или реакции повышенной чувствительности.

Во время или после инфузии Ритуксимаба возможно развитие тяжелых реакций: боли в груди, кардиогенного шока, инфаркта миокарда, отека легких, фибрилляции желудочков, остановки дыхания, бронхоспазма, одышки, гипоксии, ангионевротического отека, прилива крови, гипотензии, респираторного дистресс-синдрома, инфильтрации легких. Реакции, связанные с инфузией Зевалина, встречаются реже и они менее тяжелые.

Менее чем у 1% пациентов после внутривенного введения Зевалина отмечались анафилактические реакции или другие реакции повышенной чувствительности. На случай развития аллергической реакции во время введения Ритуксимаба или радиоактивномеченного Зевалина необходимо держать в непосредственной готовности медицинские средства для лечения реакций повышенной чувствительности, например, адреналин, антигистаминные препараты и глюкокортикостероиды.

После терапии Зевалином перед прохождением следующего курса лечения мышиными белками пациенты, как правило, должны сдать анализ на наличие HAMA.

Безопасность иммунизации какими-либо вакцинами, в частности, живыми вирусными вакцинами, после терапии Зевалином не изучалась. Способность вызывать первичный или анамнестический гуморальный ответ на какую-либо вакцину также не изучалась.

Отсутствуют данные о лимфомах ЦНС, т.к. пациенты с такими лимфомами не были включены в клинические исследования.

Для предотвращения радиационного поражения тканей требуется тщательное наблюдение за пациентами во время введения Зевалина для своевременного выявления кровоизлияния. При появлении первых симптомов кровоизлияния инфузия должна быть немедленно остановлена и возобновлена в другой вене.

Доклинические исследования по изучению однократных или повторных токсических доз не обнаружили особых рисков для человеческого организма

Предполагаемая доза излучения, приемлемая для человека, была определена после изучения на мышах биораспределения ибритумомаба тиуксетана меченного иттрием-90 или

индием -111, с последующим расчетом приемлемой дозы для нормальной человеческой ткани. Доза не превышала пределов допустимых для облучения костей и костного мозга.

Как и ожидалось, в результате радиолизиса, стабильные хелатные комплексы туксетана с радиоизотопами иттрия-90 или индия-111 дезактивировались незначительно.

Изучение репродуктивной токсичности и токсического воздействия на развитие плода не проводилось.

Мутагенные и канцерогенные эффекты Зевалина не изучались. Однако, следует брать в расчет риск развития мутагенных и канцерогенных эффектов, как результат ионизирующего излучения производимого радиометкой.

Проведенные дозиметрические исследования различных органов после введения Зевалина меченного индием -111 и Зевалина меченного иттрием-90 в дозах 15МБк/кг и 11МБк/кг показали, что дозы излучения были значительно ниже допустимых пределов.

В связи с тем, что результаты индивидуальной дозиметрии пациентов не увеличивали токсичность Зевалина меченного иттрием-90, проведение общей дозиметрии не рекомендовано.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

Зевалин может влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами, поскольку в качестве одного из очень распространенных побочных действий препарата отмечалось головокружение.

Форма выпуска

Набор для приготовления радиофармацевтического раствора для внутривенного введения. По 2 мл (3,2 мг) раствора ибритумомаба тиуксетана во флакон из стекла типа I (Евр.Фарм.), укупоренный бромбутиловой пробкой (Евр.Фарм.) серого цвета с тефлоновым покрытием, обкатанной алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой синего цвета.

По 2 мл раствора натрия ацетата во флакон из стекла типа I (Евр.Фарм), укупоренный бромбутиловой пробкой (Евр.Фарм.) серого цвета с тефлоновым покрытием, обкатанной алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой зеленого цвета.

По 10 мл буферного раствора во флакон из стекла типа I (Евр.Фарм.), укупоренный бромбутиловой пробкой (Евр.Фарм.) серого цвета с тефлоновым покрытием, обкатанной алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой красного цвета.

Пустой флакон из стекла типа I (Евр.Фарм.), укупоренный бромбутиловой пробкой (Евр.Фарм.) серого цвета с тефлоновым покрытием, обкатанной алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой желтого цвета.

В картонную пачку помещают: флакон с раствором ибритумомаба тиуксетана, флакон с раствором натрия ацетата, флакон с буферным раствором, пустой флакон для приготовления препарата и инструкцию по применению.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Срок годности

3 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре 2^0C – 8^0C (в холодильнике).
Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Производитель

Шеринг АГ, Германия

D-13342 Берлин, Германия

Schering AG, Germany

D-13342 Berlin, Germany

Московское Представительство фирмы Байер Шеринг Фарма АГ Германия: 109012 Москва, а/я 29.

ЗАО «АО Шеринг»: 115477 Москва, ул. Кантемировская, 58

www.bayerscheringpharma.ru

И.о Директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Представитель фирмы В.В.Спесивцев

Приложение

Набор Зевалин предназначен для приготовления меченного иттрием-90 ибритумомаба тиуксетана

ИНСТРУКЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ/ПРИГОТОВЛЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Перед началом приготовления внимательно прочтите всю инструкцию полностью.

Необходимо применять соответствующие методы асептики и меры предосторожности, связанные с обращением с радиоактивными веществами. В процессе приготовления раствора и при определении радиохимической чистоты Зевалина, меченного иттрием-90, следует использовать водонепроницаемые перчатки.

Несовместимости Зевалина с инфузионными системами не наблюдалось.

Введение радиофармацевтических препаратов создает риск для других людей, обусловленный внешней радиацией или ее воздействием от пролившейся мочи, рвотных масс и т.д. По этой причине необходимо соблюдать меры радиационной защиты в соответствии с местными нормативными актами.

Любой неиспользованный продукт или отработанный материал следует утилизировать согласно местным требованиям. Загрязненные радиоактивностью материалы должны утилизироваться согласно утвержденным инструкциям как радиоактивные отходы.

Характеристики иттрия-90

Рекомендованы следующие характеристики используемого для мечения иттрия-90:

Концентрация радиоактивности во время использования	1,67 – 3,34 ГБк/мл
Общая извлекаемая активность, которую предполагается доставить во время использования	≥1,48 ГБк, что соответствует 0,44 мл – 0,89 мл раствора иттрия-90
Концентрация хлорида натрия	0,035 – 0,045 М
Определение хлоридов	Положительный результат
Определение иттрия	Положительный результат
Радиохимическая чистота иттрия-90 в хлоридном растворе	≥95% иттрия-90 в свободной ионной форме
Бактериальные эндотоксины	≤150 ЕД/мл
Стерильность	Отсутствие роста
Радионуклидная чистота содержания стронция-90	≤0,74 МБк стронция-90
Металлические примеси	
Суммарное содержание металлов*	≤50 ч/млн
Содержание отдельных металлов	≤10 ч/млн каждый

*Наличие металлов обусловлено конкретным производственным процессом. Контроль содержания этих металлов может осуществляться через валидацию технологических процессов или путем тестирования при допуске препарата к реализации.

Дополнительные тесты, которые могут потребоваться для оценки пригодности:

Примеси, характерные для данного технологического процесса:	
Общее содержание органического углерода (например, органические хелаторы)	Ниже предела количественного определения*
Остаточные продукты технологического процесса (например, аммиак, нитраты)	Ниже предела количественного определения*
Суммарное содержание альфа-активных примесей	Ниже предела количественного определения*
Суммарное содержание других бета-активных примесей (не стронций-90)	Ниже предела количественного определения*
Суммарное содержание гамма-активных примесей	Ниже предела количественного определения*

*При превышении предела количественного определения этот параметр должен проверяться путем тестирования при допуске препарата к реализации или контролироваться посредством валидации технологических процессов.

Инструкция по мечению Зевалина иттрием-90

Для приготовления Зевалина, меченного иттрием-90, следует использовать стерильный апирогенный хлорид иттрия-90 вышеуказанного качества.

Перед мечением набор компонентов Зевалина вынимают из холодильника и доводят до комнатной температуры в 25°С.

Резиновые пробки всех флаконов набора, а также флакона с хлоридом иттрия-90, очищают пропитанным спиртом тампоном и оставляют высохнуть на воздухе.

Холодный флакон для приготовления препарата из набора помещают за соответствующий защитный экран (пластик со свинцовым покрытием).

Этап 1: Перенос раствора ацетата натрия во флакон для приготовления препарата

С помощью 1-мл стерильного шприца перенести раствор ацетата натрия во флакон для приготовления препарата. Добавляемый объем раствора ацетата натрия в 1,2 раза превышает объем хлорида иттрия-90, который должен быть перенесен на этапе 2.

Этап 2: Перенос хлорида иттрия-90 во флакон для приготовления препарата

В асептических условиях с помощью 1-мл стерильного шприца перенести 1500 МБк хлорида иттрия-90 во флакон для приготовления препарата, в котором уже содержится раствор ацетата натрия, перенесенный на этапе 1. Тщательно перемешать, полностью покрывая внутреннюю поверхность флакона. Перемешивать посредством переворачивания или перекатывания флакона, не допускать образования пены или взбалтывания раствора.

Этап 3: Перенос раствора ибритумомаба тиуксетана во флакон для приготовления препарата

С помощью 2-3-мл шприца перенести 1,3 мл раствора ибритумомаба тиуксетана во флакон для приготовления препарата. Тщательно перемешать, полностью покрывая внутреннюю поверхность флакона. Перемешивать посредством переворачивания или перекатывания флакона, не допускать образования пены или взбалтывания раствора.

Инкубировать раствор хлорида иттрия-90/ацетата натрия/ибритумомаба тиуксетана при комнатной температуре в течение пяти минут. Если период мечения больше шести минут или меньше четырех, то полученное радиоактивное соединение будет неадекватным.

Этап 4: Добавление готового буферного раствора во флакон для приготовления препарата

С помощью 10-мл шприца с широкой перфорированной иглой (18-20 G) набрать требуемое количество готового буферного раствора для получения общего объема смеси в 10 мл.

После пятиминутной инкубации добавить готовый буферный раствор во флакон для приготовления препарата, завершая инкубацию. Непосредственно перед добавлением буфера удалить из флакона соответствующий объем воздуха для нормализации давления. Осторожно влить готовый буферный раствор по стенке флакона. Не допускать образования пены, не встряхивать и не взбалтывать смесь.

Готовый к применению раствор после мечения иттрием-90 содержит 2,08 мг ибритумомаба тиуксетана в общем объеме 10 мл.

Этап 5: Исследование раствора Зевалина, меченного иттрием-90, на определение его удельной радиоактивности. Радиохимическая чистота данного радиоактивно меченного препарата сохраняется до тех пор, пока в моноклональное антитело включено более 95% иттрия-90.

В приготовленном Зевалине, меченном иттрием-90, перед введением пациенту необходимо определить процент включения радиоактивности согласно нижеуказанной процедуре.

Предостережение: Вводимая пациенту доза не должна превышать 1200 МБк.

Инструкция по определению процентного включения радиоактивности:

Исследование включения радиоактивности для определения радиохимической чистоты осуществляется посредством быстрой тонкослойной хроматографии (БТСХ), которую следует проводить в соответствии со следующей процедурой.

Требуемые материалы, не поставляемые в комплекте с Зевалином:

- Проявочная камера для хроматографии

- Подвижная фаза: раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%), не содержащий бактериостатиков

- Тест-полоски для БТСХ (например, пластины со слоем силикагеля арт. № 61885, Gelman Sciences, Ann Arbor, Мичиган, США, или аналогичные им; размеры: 0,5 см × 6 см, линия старта: 1,4 см, линия отделения: 3,5 см, фронт растворителя: 5,4 см).

- Флаконы для сцинтилляционного счета

- Жидкий сцинтиллятор (например, Ultima Gold, № по каталогу 6013329, Packard Instruments, США, или его аналог).

Процедура исследования:

1) Добавить в проявочную камеру приблизительно 0,8 мл 0,9% раствора хлорида натрия, следя за тем, чтобы жидкость не касалась линии старта, находящейся на отметке в 1,4 см, на полоске для БТСХ.
2) С помощью 1 мл инсулинового шприца с размером иглы 25-26 G поместить одну каплю (7-10 мкл) Зевалина, меченного иттрием-90, на линию старта полоски для БТСХ. За один раз помечается одна полоска, всего следует использовать три полоски для БТСХ. Перед нанесением Зевалина, меченного иттрием-90, на полоску для БТСХ может возникнуть необходимость в разбавлении препарата в пропорции 1:100.
3) Поместить полоску для БТСХ в проявочную камеру и дать фронту растворителя подняться за пределы отметки в 5,4 см.
4) Извлечь полоску для БТСХ из камеры и разрезать ее пополам по линии разреза, проходящей через отметку 3,5 см. Каждую половинку поместить в отдельный флакон для сцинтилляционного счета, куда следует добавить по 5 мл жидкого сцинтиллятора (например, Ultima Gold, № по каталогу 6013329, Packard Instruments, США, или его аналог). Поместить каждый флакон в бета-счетчик или в другой подходящий счетчик для определения количества импульсов в минуту (СРМ), записать чистые значения с поправкой на фон.
5) Вычислить среднюю радиохимическую чистоту (СРЧ) по следующей формуле:
6) Величина (%) СРЧ = $\frac{\text{чистое СРМ нижней половинки}}{\text{чистое СРМ верхней половинки + чистое СРМ нижней половинки}} \times 100$
7) Если средняя радиохимическая чистота составляет менее 95%, препарат вводить не следует.

После мечения рекомендуется использовать препарат немедленно. Химическая и физическая стабильность в процессе использования сохраняется при температуре 2°С - 8°С в защищенном от света месте в течение 8 часов. Хранить в соответствии с государственными нормами, касающимися радиоактивных веществ.

И.о Директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Представитель фирмы В.В. Спесивцев