

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zevalin 1,6 mg/ml кит за радиофармацевтичен препарат за инфузия.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Zevalin представлява кит за приготвяне на радиомаркиран с итрий-90 ибритумомаб тиуксетан. Китът съдържа един флакон с ибритумомаб тиуксетан, един флакон с натриев ацетат, един флакон с буферен разтвор и един празен реакционен флакон. Радионуклидът не е част от кита.

Един флакон с ибритумомаб тиуксетан съдържа 3,2 mg ибритумомаб тиуксетан* в 2 ml разтвор (1,6 mg на милилитър).

*мише IgG₁ моноклонално антитяло, произведено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчници на китайски хамстер (СНО) и конюгирано към хелирацията агент МХ-DТРА.

Крайният продукт след радиомаркиране съдържа 2,08 mg ибритумомаб тиуксетан [⁹⁰Y] в общ обем от 10 ml.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа до 28 mg натрий в една доза, в зависимост от радиоактивната концентрация. Това трябва да се има предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Кит за радиофармацевтични препарати за инфузия.

Флакон с ибритумомаб тиуксетан: Бистър безцветен разтвор.

Флакон с натриев ацетат: Бистър безцветен разтвор.

Флакон с буферен разтвор: Бистър жълт до кехлибарен на цвят разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zevalin е показан при възрастни.

[⁹⁰Y]-радиомаркираният Zevalin е показан за консолидираща терапия след индуциране на ремисия при пациенти без предварителна терапия с фоликуларен лимфом. Не е установено дали има полза от Zevalin след ритуксимаб в комбинация с химиотерапия.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

[⁹⁰Y]-радиомаркираният Zevalin трябва да се получава от, с него да работи и да бъде прилаган само от квалифициран персонал и трябва да бъде приготвян съгласно изискванията, както на

радиационната безопасност, така и на фармацевтичното качество (за допълнителна информация вж. също точки 4.4, 6.6 и 12).

Дозировка

Zevalin трябва да се използва след предварителна терапия с ритуксимаб. За подробности по приложението на ритуксимаб, моля да направите справка с Кратката характеристика на продукта.

Терапевтичната схема се състои от две интравенозни приложения на ритуксимаб и едно прилагане на разтвор на [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin в следната последователност:

Ден 1: интравенозна инфузия на 250 mg/m² ритуксимаб.

Ден 7 или 8 или 9:

- интравенозна инфузия на 250 mg/m² ритуксимаб малко преди (в рамките на 4 часа) преди прилагането на разтвор на [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin.
- 10-минутна интравенозна инфузия на разтвор на [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin.

Повтарящо се приложение: Няма данни за повторно лечение на пациенти със Zevalin.

Препоръчваната доза радиоактивност на разтвора на [⁹⁰Y] радиомаркиран Zevalin е:

Лечение на рецидив след лечение с ритуксимаб или на рефрактерен към ритуксимаб CD20+ фоликуларен В-клетъчен Нехочкинов лимфом (NHL).

- пациенти с брой тромбоцити $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$: 15 MBq/kg телесна маса.
- пациенти с брой тромбоцити 100 000-150 000/mm³: 11 MBq/kg

Максималната доза не трябва да надвишава 1200 MBq.

Повтарящо се приложение: Няма данни за повторно лечение на пациенти с [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin.

Консолидираща терапия след индуциране на ремисия при пациенти без предварителна терапия с фоликуларен лимфом:

- пациенти с брой тромбоцити $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$: 15 MBq, максимум до 1200 MBq.
- За пациенти с брой тромбоцити по-нисък от 150 000 на mm³: вижте точка 4.4.

Повтарящо се приложение: Няма данни за повторно лечение на пациенти с [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin.

Особени групи пациенти

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Zevalin при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Хора в старческа възраст

Съществуват ограничени данни при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години). Не са наблюдавани общи разлики по отношение на безопасността или ефикасността между тези пациенти и по-млади пациенти.

Пациенти с чернодробно увреждане

Безопасността или ефикасността не са проучени при пациенти с чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане

Безопасността или ефикасността не са проучени при пациенти с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

[⁹⁰Y]-радиомаркираният разтвор на Zevalin трябва да се приготвя съгласно указанията в раздел 12.

Преди да бъде приложен на пациента, трябва, в съответствие с процедурата, описана в раздел 12., да бъде определен процентът радиоинкорпориране в приготвения [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin.

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

Приготвеният разтвор трябва да се прилага като бавна интравенозна инфузия за период от време над 10 минути. Да не се прилага като интравенозна болус инжекция.

Zevalin може да бъде приложен директно, като се спре вливането от инфузионния сак и се приложи директно в системата. Между пациента и инфузионния порт трябва да има 0,2 или 0,22 микронов филтър с ниско белтъчно свързване. След прилагането на [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin е необходимо системата да се промие с най-малко 10 ml физиологичен разтвор 9 mg/ml (0,9%).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към ибритумомаб тиуксетан, към итриев хлорид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към ритуксимаб или към други протеини с миши произход.
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Понеже схемата на Zevalin включва ритуксимаб вижте и Кратката характеристика на продукта за ритуксимаб.

Разтворът на [⁹⁰Y]-радиомаркирания Zevalin трябва да се получава от, с него да работи и да бъде прилаган само от квалифициран персонал със съответното държавно разрешително за употреба и работа на радионуклиди в специално предназначено клинично звено. Получаването, приготвянето, употребата, транспортирането и изхвърлянето подлежат на регулация и/или съответно оторизиране/лицензиране от местната компетентна официална организация.

Радиофармацевтичните средства трябва да бъдат приготвяни по начин, удовлетворяващ изискванията, както на радиационната безопасност, така и на фармацевтичното качество.

Трябва да се вземат необходимите асептични мерки, съответстващи на изискванията на Добрата производствена практика за фармацевтични продукти.

Инфузиите трябва да се прилагат под внимателното наблюдение на опитен лекар при наличие на пълен набор условия за реанимация (за предпазните мерки за радиофармацевтици вж. също точки 4.2 и 12).

[⁹⁰Y]-радиомаркираният 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:

- > 25% от костния мозък е инфилтриран с лимфомни клетки
- предходно външно облъчване, засягащо повече от 25% от активния костен мозък
- брой тромбоцити < 100 000/mm³ (за монотерапия) и < 150 000/mm³ (консолидираща терапия)

- брой неутрофили $< 1500/\text{mm}^3$
- предходна костно-мозъчна трансплантация или стимулиране на стволовата клетка

- *Хематологична токсичност*

Необходимо е специално внимание по отношение на изтощаването на костния мозък. При повечето пациенти прилагането на Zevalin (след предварително лечение с ритуксимаб) води до тежка и продължителна цитопения, която обикновено е обратима (вж. точка 4.8). По тази причина след лечение със Zevalin е необходимо проследяване на броя на кръвните клетки и тромбоцитите през едноседмични интервали до възстановяването им в нормалните граници или според клиничната преценка. Рискът за хематологична токсичност може да е повишен след предходна химиотерапия, включваща флударабин (за подробности вж. точка 4.5).

- *Лечение с растежни фактори*

Пациентите не трябва да получават терапия с растежни фактори като G-CSF 3 седмици преди прилагането на Zevalin, както и 2 седмици след края на лечението, за да се оцени правилно адекватният костно-мозъчен резерв и поради потенциалната чувствителност на интензивно делящите се миелоидни клетки към радиация (вж. също точка 4.5).

- *Човешки противомиши антитела*

Пациенти, получавали протеини с миши произход преди лечението със 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 със Zevalin или други протеини с миши произход.

След използване на Zevalin пациентите най-общо трябва да се изследват за НАМА преди някакво допълнително лечение с протеини с миши произход.

- *Инфузионни реакции*

Инфузионните реакции могат да възникнат по време или след прилагане на Zevalin след предходно лечение с Rituximab. Белезите и симптомите на инфузионните реакции могат да включват замаяност, кашлица, гадене, повръщане, обрив, сърбеж, тахикардия, астения, пирексия и схващания (вж. точка 4.8). В случай на евентуална тежка инфузионна реакция, лечението трябва да се преустанови незабавно.

- *Свръхчувствителност*

Често след прилагане на Zevalin се наблюдават реакции на свръхчувствителност. Тежки реакции на свръхчувствителност включително анафилактични се проявяват при $< 1\%$ от пациентите (вж. също точка 4.8). В случай на евентуална тежка реакция на свръхчувствителност, инфузцията със Zevalin трябва да се преустанови незабавно. 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 ритуксимаб или Zevalin.

- *Тежки кожно-лигавични реакции*

Тежки кожно-лигавични реакции, включващи синдром на Stevens-Johnson, понякога с фатален изход, са съобщавани във връзка със Zevalin след предходно лечение с ритуксимаб. Тези реакции могат да започнат след различен период от време - от дни до месеци. При пациенти, при които се проявят тежки кожно-лигавични реакции лечението трябва да се преустанови.

- *Контрацепция*

Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за определяне на ефекта върху фертилитета и репродуктивността. Съществува потенциален риск от токсични ефекти на йонизиращата радиация от $[^{90}\text{Y}]$ радиомаркирания Zevalin върху женските и мъжките гонади. Поради характера на препарата, жените във фертилна възраст, както и мъжете, трябва да използват ефективни контрацептивни методи, както по време на лечението със Zevalin, така и 12 месеца след това (вж. също точки 4.6 и 5.2).

- *Имунизации*

Безопасността и ефективността на имунизирани с всякаква ваксина, особено с живи вирусни ваксини, след лечение със Zevalin, не са проучвани. Поради потенциалния риск за развитие на вирусна инфекция не се препоръчва да се прилагат живи вирусни ваксини на пациенти, които наскоро са получавали Zevalin (вж. точка 4.5). Трябва да се отчита потенциално ограничената възможност за генериране на първичен или анамнестичен хуморален отговор към всяка ваксина след лечение със Zevalin.

- *NHL със засягане на ЦНС*

Няма данни от приложение при пациенти с лимфом на ЦНС, тъй като такива пациенти не са включвани в клинични проучвания. По тази причина не се препоръчва използването на Zevalin при пациенти с NHL със засягане на ЦНС.

- *Екстравазация*

По време на инжектирането на Zevalin е необходимо внимателно следене за белези на екстравазация, за да бъде избегнато увреждане на тъканите, свързано с радиацията. Ако се появят каквито и да е признаци или симптоми на екстравазация, инфузията трябва незабавно да бъде преустановена и да се започне отново през друга вена.

- *Вторични злокачествени заболявания*

Употребата на Zevalin се свързва с повишен риск от вторични злокачествени заболявания, включително остра миелоидна левкемия (AML) и миелодиспластичен синдром (MDS) (вж. също точка 4.8).

- *Помощни вещества*

Крайният разтвор на [⁹⁰Y] радиомаркиран Zevalin съдържа до 28 mg натрий в една доза, в зависимост от радиоактивната концентрация. Това трябва да се има предвид от пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма известни взаимодействия с други лекарствени препарати. Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Пациентите не трябва да получават терапия с растежни фактори като G-CSF 3 седмици преди лечението със Zevalin, както и 2 седмици след края на курса (вж. също точка 4.4).

При клинично проучване с прилагане на Zevalin като консолидираща терапия след друга предварителна химиотерапия от първи ред е наблюдавана по-висока честота на случаи с тежка и продължителна неутропения и тромбоцитопения при пациентите, които са получили Zevalin до 4 месеца след комбинирана химиотерапия с флударабин и митоксантрон и/или циклофосфамид в сравнение с пациентите, получили други видове химиотерапия. Това означава, че рискът за хематологична токсичност може да е повишен ако Zevalin се приложи скоро (< 4 месеца) след химиотерапия, включваща флударабин (вж. също точка 4.4).

Не са проучвани безопасността и ефикасността на имунизирани с която и да е ваксина, особено с живи вирусни ваксини, след лечение със Zevalin (вж. също точка „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Репродуктивни проучвания с животни не са провеждани с ibritumomab tiuxetan. Тъй като е известно, че IgG преминават през плацентата, както и поради значителния риск, свързан с радиацията, Zevalin е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Евентуална бременност трябва да бъде изключена, преди началото на лечението при жени.

Всяка жена, която е с пропуснато месечно кървене, следва да се приема за бременна, докато не се докаже противното и трябва да се обмислят и алтернативни лечебни методи, които да не използват йонизиращо лъчение.

Жените във фертилна възраст, както и мъжете, трябва да използват ефективни контрацептивни методи по време на лечението със Zevalin и до 12 месеца след това.

Кърмене

Въпреки, че не се знае дали ибритумомаб тиуксетан се екскретира в кърмата при хора, известно е, че IgG от майката се отделя в майчиното мляко. Поради неизвестния потенциал за абсорбция и имunosупресия при новородени, жените трябва да преустановят кърменето. Zevalin може да бъде използван след предходно лечение с ритуксимаб, по време на което кърменето не се препоръчва, както и 12 месеца след това (моля, направете справка с кратката характеристика на продукта ритуксимаб за детайлно указание за употребата му).

Фертилитет

Не са провеждани проучвания при животни за определяне на ефекта на Zevalin върху фертилитета на мъжки и женски индивиди. Съществува потенциален риск от токсични ефекти на йонизиращата радиация от [⁹⁰Y] радиомаркирания Zevalin върху женските и мъжките гонади (вж. точки 4.4 и 5.3). Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че фертилитета може да бъде засегнат и мъжете могат да разгледат възможността за криопрезервация на сперма.

4.7 Ефекти 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 замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Експозицията на йонизираща радиация е свързана с индуциране на рак и потенциал за развитие на наследствени дефекти. При всички случаи е необходимо да се установи, че рисковете от радиацията са по-малко, отколкото от самото заболяване.

Понеже Zevalin се използва след предшествашо лечение с ритуксимаб (за подробности вижте точка 4.2), вижте и информацията за предписване на ритуксимаб.

Обобщеният профил на безопасността на Zevalin след предходно лечение с ритуксимаб се базира на данните от 349 пациенти с рецидивен или рефрактерен нискостепенен фоликуларен или трансформиран В клетъчен Нехочкинов лимфом, проучени при пет клинични проучвания, на данните от едно клинично проучване с 204 пациенти, получавали Zevalin като консолидираща терапия след индукция на ремисия с терапия от първа линия и от пост-маркетинговото наблюдение.

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции при пациентите, получавачи Zevalin след предварително лечение с ритуксимаб, са тромбоцитопения, левкоцитопения, неутропения, анемия, инфекции, пирексия, гадене, астения, схващания, петехии и умора.

Най-сериозните нежелани лекарствени реакции при пациенти, получавачи Zevalin след предходно лечение с ритуксимаб са:

- Тежки и продължителни цитопении (вижте също „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”)
- Инфекции
- Хеморагии в периодите с тромбоцитопения

- Тежки кожно-лигавични реакции (вижте също „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“)
- Миелодиспластичен синдром / остра миелоидна левкемия

Има съобщения за фатален изход при всяка една от следните тежки нежелани лекарствени реакции. Тези съобщения са или от клиничните проучвания или от пост-маркетинговия опит.

- Инфекции
- Сепсис
- Пневмония
- Миелодиспластичен синдром / Остра миелоидна левкемия
- Анемия
- Панцитопения
- Хеморагии в периодите с тромбоцитопения
- Интракраниални хеморагии в периодите с тромбоцитопения
- Кожно-лигавични реакции, вкл. синдром на Stevens-Johnson

Честотите на нежеланите лекарствени реакции, за които се приема, че е поне възможно да са свързани със Zevalin след предходно лечение с ритуксимаб, са представени на следната таблица. Тези нежелани лекарствени реакции са базирани на 349 пациенти с рецидивен или рефрактерен нискостепенен фоликуларен или трансформиран В клетъчен Нехочкинов лимфом, проучени при 5 клинични проучвания. В допълнение към това, отбелязаните с ** лекарствени реакции са били наблюдавани при проучването с 204 пациенти, получаващи Zevalin като консолидираща терапия след индукция на ремисия с терапия от първа линия. Нежеланите лекарствени реакции, забелязани при пост-маркетинговото наблюдение и за които не може да се определи честотата, са изброени в графа „неизвестна честота“.

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции са подредени според честотата им и според Системо-органна класификация (MedDRA).

Групирането по честота е на база следните определения:

(много чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$, много редки $< 1/10\ 000$).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, съобщени от клиничните проучвания или от пост-маркетинговото наблюдение при пациенти, лекувани със Zevalin след предходно лечение с ритуксимаб

Системо-органна класификация по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция*	Сепсис *, Пневмония *, Инфекция на пикочните пътища, Орална кандидоза			
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Гуморна болка, Миелодиспластичен синдром / Остра миелоидна левкемия*, **		Менингиом	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения, Левкоцитопения, Неутропения, Анемия*	Фебрилна неутропения, Панцитопения*, Лимфоцитопения			
Нарушения на имунната система		Свърх-чувствителност			
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия			
Психични нарушения		Тревожност, Безсъние			
Нарушения на нервната система		Замайване, Главоболие			
Сърдечни нарушения			Тахикардия		
Съдови нарушения	Петехии **	Хеморагия при тромбоцитопения * Хипертония** Хипотония**		Интракраниална хеморагия при тромбоцитопения *	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, Ринит			
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане, Абдоминална болка, Диария, Диспепсия, Възпаление на гърлото, Запек			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Аменорея**			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж, Обрив			Кожно-лигавични реакции, (вкл. синдром на Stevens-Johnson) *
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, Миалгия, Болка в гърба, Болка във врата			

Системо-органна класификация по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения, Пирексия, Втрисане Изтощение**	Болка, Грипоподобни симптоми Общо неразположение, Периферен оток, Повишено изпотяване			Екстравазация с последващи реакции на мястото на инфузията, Увреждане на тъканите, обграждащи лимфома и усложнения, дължащи се на лимфомния оток
* наблюдаван е фатален изход в рамките на клинични проучвания или от постмаркетинговия опит ** наблюдавани при едно проучване с 204 пациенти, получавали Zevalin като консолидираща терапия след индукция на ремисия с терапия от първа линия					

Използван е най-подходящият MedDRA термин за да се опише определена реакция и нейните синоними и свързани състояния.

- **Нарушения на кръвта и лимфната система**
Хематологична токсичност е наблюдавана много често при клиничните проучвания и е лимитираща дозата (вж. също точка „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”)
Медиана на времето за достигане на най-ниска стойност (надир) на кръвните тромбоцити и гранулоцити е около 60 дни след началото на терапията. При клинични проучвания с терапевтично показание рецидивирал и рефрактерен Нехочкинов лимфом (NHL) 3-та и 4-та степен тромбоцитопения е съобщавана с медиана на времето за възстановяване 13 и 21 дни, а 3-та и 4-та степен неутропения с медиана на времето за възстановяване 8 и 14 дни. След прилагане на Zevalin като консолидираща терапия след първа линия химиотерапия за индуциране на ремисия, медианата на времето за възстановяване е 20 и 35 дни за 3 та и 4 та степен тромбоцитопения и 20 и 28 дни за 3 та и 4 та степен неутропения.
- **Инфекции и инфестации**
 - Данни от 349 пациенти с рецидивен или рефрактерен нискостепенен фоликуларен или трансформиран В-клетъчен Нехочкинов лимфом, проучени при пет клинични проучвания:
През първите 13 седмици след лечение със Zevalin пациентите много често развиват инфекции. Инфекции от 3-та и 4-та степен са съобщавани често. В периода на проследяване инфекциите са били чести. От тях, тези от 3-та степен са били чести, от 4-та степен – нечести.
 - Данни от 204 пациенти, получаващи Zevalin като консолидираща терапия след индукция на ремисия с химиотерапия от първа линия:
Инфекциите са наблюдавани много често.
Инфекциите могат да са бактериални, гъбичкови, вирусни, включително реактивиране на латентни вируси.
- **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**
Има единични съобщения за екстравазация и последващи реакции на мястото на инфузията като напр. дерматит, десквамация и локално разязвяване на мястото на инфузията.
Свързаната със Zevalin радиация може да причини увреждане на тъканите, обграждащи лимфома и усложнения, дължащи се на лимфомния оток.
- **Нарушения на имунната система**

Данни от 349 пациенти с рецидивен или рефрактерен нискостепенен фоликуларен или трансформиран В клетъчен Нехочкинов лимфом, проучени при пет клинични проучвания: Често са наблюдавани реакции на свръхчувствителност след прилагане на Zevalin. Тежки (степен 3/4) реакции на свръхчувствителност включително анафилаксия са се развили при по-малко от 1% от пациентите (вж. също точка „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

- Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)
 - Вторични злокачествени заболявания

Рефрактерен или рецидивирал NHL:

Миелодиспластичен синдром (MDS)/остра миелоидна левкемия (AML) се съобщават при единадесет от 211 пациенти с рецидивирал или рефрактерен NHL, определени за лечение със Zevalin в четири проучвания.

Консолидираща терапия:

Според окончателния анализ след около 7,5 години при едно проучване, изследващо ефикасността и безопасността на консолидираща терапия със Zevalin при пациенти с фоликуларен лимфом в напреднал стадий, отговорили на първа линия химиотерапия (Проучване 4, точка 5.1), от всичките 204 пациенти, получаващи Y-90 Zevalin след първа линия химиотерапия, 26 (12,7%) пациенти в групата със Zevalin развиват второ първично злокачествено заболяване в сравнение с 14 (6,8%) от пациентите в контролната група. Седем пациенти (3,4%, 7/204) са диагностицирани с MDS/AML след получаване на Zevalin, в сравнение с един пациент (0,5%, 1/205) в контролната група, с медиана на времето на проследяване от 7,3 години. Смъртните случаи, дължащи се на второ първично злокачествено заболяване, включват 8 (3,9%) пациенти в групата със Zevalin в сравнение с 3 (1,5%) пациенти в контролната група. Смъртните случаи, дължащи се на MDS/AML, включват пет (2,5%) пациенти в групата със Zevalin в сравнение с нула пациенти в контролната група. Рискът от развитие на вторична миелодисплазия или левкемия след терапия с алкилиращи агенти е добре познат.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Дози до 19,2 MBq/kg Zevalin са били прилагани по време на клиничните проучвания. Наблюдава се очакваната хематологична токсичност, включително от 3-та или 4-та степен. Пациентите са се възстановили от тези прояви и предозирането не е довело до сериозен или фатален изход.

Не е известен специфичен антидот при предозиране на [⁹⁰Y]-радио маркиран 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други терапевтични радиофармацевтични препарати, АТС код: V10XX02

- Механизъм на действие

Ибритумомаб тиуксетан е рекомбинантно мише IgG₁ kappa моноклонално антитяло, специфично за В-клетъчния антиген CD20. Ибритумомаб тиуксетан 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 експресира 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.

[⁹⁰Y]-радиомаркиран ибритумомаб тиуксетан се свързва специфично с експресиращите CD20 В-клетки, включително с малигнени клетки. Изотопът итрий-90 е чист β-емитер със средна дължина около 5 mm. Това убива едновременно прицелните и съседните клетки. Свързаното антитяло има очевиден афинитет, постоянен за CD20 антигена, приблизително 17 pM. Моделът на свързване е много ограничен, без възможност за кръстосана реакция с други левкоцити или с други видове човешка тъкан.

Първоначалното лечение с ритуксимаб е необходимо, за да изчисти циркулиращите В-клетки, което да позволи на ибритумомаб тиуксетан [⁹⁰Y] да достави по-специфично радиация на лимфомните В-клетки. Ритуксимаб се прилага в намалена доза, в сравнение с одобрената монотерапия.

Фармакодинамични ефекти

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на терапевтичния режим със Zevalin са проследени в две многоцентрови проучвания, включващи 197 пациента. Терапевтичният режим със Zevalin е прилаган по два начина (виж 4.2). Ефективността и безопасността на разновидност на Zevalin терапевтичния режим с намалена доза на ибритумомаб тиуксетан [⁹⁰Y] са били определени в трето проучване, включващо като цяло 30 пациента, които са със средно тежка тромбцитопения (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 ритуксимаб. Прието е, че пациентите са нечувствителни на предходна терапия с ритуксимаб, 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 ритуксимаб, 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 в сравнение с терапия с ритуксимаб. Проучването е проведено с 143 пациента, които не са получавали в миналото rituximab, с рецидив или рефрактерен ниско степенен или фоликуларен Нехочкинов лимфом (NHL) или трансформиран В-клетъчен NHL. Общо 73 пациента са били на Zevalin терапевтичен режим, а 70 пациента са приемали ритуксимаб 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 2). ORR е значително по-висок (80% срещу 56%, p=0,002) при пациенти, лекувани със 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 2. Обобщени данни за ефикасност при пациенти с рецидив/рефрактерен ниско-степенен или фоликуларен Нехочкинов лимфом (NHL), или трансформиран В-клетъчен NHL

	Проучване 1		Проучване 2	
	Zevalin терапевтичен режим N = 54	Zevalin терапевтичен режим N = 73	Ритуксимаб 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 ТТР ^{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 тромбцитопения (тромбоцитен брой 100 000 до 149 000 клетки/mm³). От проучването са изключени пациенти с $\geq 25\%$ 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; тромбоцитен брой $< 100\,000$ клетки/mm³; или брой неутрофили < 1500 клетки/mm³. При това проучване е

използвана разновидност на Zevalin терапевтичния режим с по-ниска активност на килограм телесно тегло (11 MBq/kg) [⁹⁰Y]- Zevalin. Обективно е наблюдаван продължителен терапевтичен отговор [67%ORR (95 % доверителен интервал 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.

Проучване 4 изследва ефикасността и безопасността на консолидираща терапия със Zevalin при пациенти с фоликуларен лимфом в напреднал стадий, отговорили на първа линия химиотерапия. Главните критерии за включване са: CD 20+ фоликуларен лимфом 1-ва или 2-ра степен; стадий III или IV към момента на поставяне на диагнозата; нормален брой на периферните кръвни клетки; засягане на костния мозък < 25%; възраст ≥ 18 години; пълен отговор (CR/CRu) или частичен отговор (PR) след първа линия химиотерапия, установен с клиничен преглед, компютърна томография и костномозъчна биопсия. След края на индукционна химиотерапия пациентите са рандомизирани или да получават Zevalin (250 mg/m² ритуксимаб на ден -7 и ден 0, последвано на ден 0 от Zevalin 15 MBq/kg; максимална доза 1200 MBq; [n=208]) или да не получават последващо лечение (контролна група; n=206). Индукционните химиотерапевтични схеми са CVP n=106, CHOP (и подобни) n=188, комбинации, включващи флударабин n=22, хлорамбуцил n=39 и ритуксимаб n=59. Медианата на продължителност на времето без прогресия на заболяването (PFS) е изчислена като медиана на време на проследяване от 2,9 години. PFS е нарастнала от 13,5 месеца (при контролната група) до 37 месеца (група със Zevalin; p<0,0001; HR 0,465). При подгрупите пациенти с частичен отговор (PR) или пълен отговор (CR) медианата на продължителност на времето без прогресия на заболяването (PFS) след индукцията е съответно 6,3 срещу 29,7 месеца (p<0,0001; HR 0,304) с 29,9 срещу 54,6 месеца (p=0,015; HR 0,613). След консолидираща терапия със Zevalin 77% от пациентите с частичен отговор след индукционната терапия са достигнали пълен отговор. Пациентите, които след терапия със Zevalin са преминали от частичен отговор (PR) до пълен отговор (CR) са имали значително по-дълга медиана на време без прогресия на заболяването (986 дни) в сравнение с пациентите, които са останали с частичен отговор (PR) (медиана на време без прогресия на заболяването 460 дни, p=0,0004). Общо 87% от пациентите са достигнали до състояние на пълен отговор (CR(u)) - 76% - на пълен отговор (CR) и 11% - на непотвърден пълен отговор (CRu).

5.2 Фармакокинетични свойства

При пациенти, на които е приложена интравенозна инфузия с 250 mg/m² ритуксимаб, последвана от интравенозно инжектиране на 15 MBq/kg от [⁹⁰Y]-радиомаркиран Zevalin, средният серумен ефективен полуживот на ибритумомаб тиуксетан [⁹⁰Y] е 28 h.

Тъй като ⁹⁰Y формира стабилен комплекс с ибритумомаб тиуксетан, биоразпределението на радиоактивното вещество следва биоразпределението на антитялото. Облъчването при емитираните бета частици от ⁹⁰Y е в радиус от 5 mm около изотопа.

В клинични проучвания [⁹⁰Y]-радиомаркираният Zevalin след предшестващо лечение с ритуксимаб се проявява като значителна радиация в тестисите. Радиационната доза при яйчиците не е установена. Съществува потенциален риск [⁹⁰Y]-радиомаркираният Zevalin след предшестващо лечение с ритуксимаб да причини токсични ефекти върху мъжките и женските гонади.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на изпитвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане.

Приблизителната радиационна доза при хора, получена от проучвания с [⁹⁰Y]- или [¹¹¹In]-радиомаркиран ибритумомаб тиуксетан за биоразпределението при мишки, предполага приемлива радиация за нормална човешка тъкан с ограничени нива на радиация за скелет и

костен мозък. Хеалатно-свързаният тиуксетан формира стабилен комплекс с радиоизотопите итрий-90 и индий-111 и може да се очаква само незначителен разпад поради радиолиза.

Токсикологични проучвания с нерадиоактивната съставка при еднократни и многократни дози при маймуни не са показали никакви рискове, с изключение само на очакваното В-клетъчно изчерпване, възникващо при употреба на ибритумомаб тиуксетан самостоятелно или в комбинация с ритуксимаб. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ибритумомаб тиуксетан флакон:

Натриев хлорид
Вода за инжекции

Натриев ацетат флакон:

Натриев ацетат
Вода за инжекции

Буферен флакон:

Динатриев фосфат додекахидрат
Разтвор на човешки албумин
Хлороводородна киселина, разредена (за корекция на рН)
Пентетна киселина
Калиев хлорид
Калиев дихидрогенфосфат
Натриев хлорид
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 12.

Не са наблюдавани несъвместимости между Zevalin и комплектите за инфузия.

6.3 Срок на годност

66 месеца.

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 на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 С – 8 С). Да не се замразява.

Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

Съхранението на радиофармацевтичните лекарствени продукти трябва да се осъществява според националните разпоредби за радиоактивни материали.

За условията на съхранение на радиомаркираните продукти вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Zevalin се предлага като кит за приготвяне на радиомаркиран с итрий-90 (^{90}Y) ибритумомаб тиуксетан.

Zevalin съдържа по едно от следното:

Флакон ибритумомаб тиуксетан: флакон стъкло тип I с гумена запушалка (тефлоново очертан бромобутил), съдържащ 2 ml разтвор.

Флакон натриев ацетат: флакон стъкло тип I с гумена запушалка (тефлоново очертан бромобутил), съдържащ 2 ml разтвор.

Флакон с буфер: флакон стъкло тип I с гумена запушалка (тефлоново очертан бромобутил), съдържащ 10 ml разтвор.

Реакционен флакон: флакон стъкло тип I с гумена запушалка (тефлоново очертан бромобутил)

Всяка опаковка съдържа 1 кит.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общо предупреждение

Радиофармацевтичните лекарствени продукти трябва да бъдат получавани, използвани и прилагани само от оторизирани лица в специално предназначено клинично звено. Тяхното получаване, съхранение, употреба, транспортиране и изхвърляне са предмет на разпоредби и/или съответното лицензиране от компетентната официална организация.

Радиофармацевтичните лекарствени продукти трябва да бъдат приготвяни по начин, който удовлетворява изискванията както за радиационна безопасност, така и за фармацевтично качество. Трябва да се вземат необходимите предпазни мерки за асептика.

Съдържанието на кита е предназначено за употреба само при приготвянето на радиомаркиран с итрий-90 ибритумомаб тиуксетан и не трябва да се прилага пряко на пациента без предварително да е извършена подготвителната процедура.

За указания относно еднократното непосредствено приготвяне на лекарствения продукт преди прилагане вижте точка 12.

Ако в който и да е момент от приготвянето на този продукт целостта на контейнера е нарушена, той не трябва да се използва.

Процедурите за прилагането трябва да се провеждат по начин, който да сведе до минимум риска от контаминиране на лекарствения продукт и облъчване на обслужващите лица. Задължително е подходящо екраниране.

Съдържанието на кита преди еднократното непосредствено приготвяне на лекарствения продукт не е радиоактивно. След като се добави итрий-90, трябва да се поддържа подходяща защита на крайния препарат.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с изисквания. Контаминирания материал трябва да бъдат изхвърляни като радиоактивни отпадъци, по съответната за това процедура.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/264/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2004
Дата на последно подновяване: 16 януари 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Итрий-90 се разпада при емисия на високо-енергийни бета-частици с физичен полуживот 64,1 часа (2,67 дни). Препаратът от радиоактивния разпад е стабилен цирконий-90. Дължината на бета-емисията (χ_{90}) при итрий-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 MIRDOSЕ3. Дозата за изображение на [^{111}In]-радиомаркиран Zevalin винаги е прилагана незабавно след инфузия с ритуксимаб 250 mg/m² за изчерпване на периферните CD20+ клетки и за оптимизиране на биоразпределението. След приложението на [^{111}In]-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 [^{111}In]-радиомаркиран Zevalin, приблизителната радиационна дозиметрия за отделни органи вследствие приложението на [^{90}Y]-радиомаркиран Zevalin с активност 15 MBq/kg и 11 MBq/kg е калкулирана според Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) (таблица 3). 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 [^{90}Y]-радиомаркиран Zevalin.

Таблица 3. Приблизителна абсорбирана радиационна дозова форма [⁹⁰ Y]- Zevalin		
Орган	[⁹⁰Y]-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

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Прочетете внимателно целите инструкции 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.

Трябва да се предприемат радиационни предпазни мерки в съответствие с националните разпоредби, понеже прилагането на радиофармацевтични продукти създава рискове за

околните посредством външна радиация или посредством контаминиране с урина, повърнати материи и т.н..

Особености на итрий-90

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

Радиоактивна концентрация при приложението	1,67 to 3,34 GBq/ml
Обща използвана активност за доставяне при приложението	≥ 1,48 GBq съответстващи на 0,44 ml до 0,89 ml разтвор итрий-90
Концентрация на хлороводородна киселина	0,035-0,045 M
Хлорна идентификация	позитивна
Итрий идентификация	позитивна
Радиохимична чистота на разтвор на итрий -90 хлорид	≥ 95% от свободния йонен итрий -90
Бактериални ендотоксини	≤ 150 EU/ml
Стерилност	Няма растеж
Радионуклидна чистота – съдържание на стронций-90	≤ 0,74 MBq стронций-90 / 37 GBq итрий -90
Метални примеси	
Метали общо*	≤ 50 ppm
Индивидуално метали*	≤ 10 ppm всеки

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

- Допълнителни изпитвания, които могат да са необходими за оценка:

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 (различни от стронций-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 валидиране на процеса, ако е над границата на количествено определяне.

Инструкции за радиомаркиране на Zevalin с итрий -90:

Стерилен, апирогенен итрий -90 хлорид 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 запушалки на флаконите от кита, както и флаконът с итрий -90 хлорид трябва да се почистят със спиртен тампон и да се оставят свободно да изсъхнат.

Поставете флакона за реакция в подходящо защитено 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 итрий-90 хлорид, който ще бъде прехвърлен при стъпка 2.

Стъпка 2: Прехвърляне на итрий-90 хлорид в реакционния флакон

Асептично се прехвърля 1500 MBq итрий-90 хлорид 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 избягва разпенване на разтвора.

Стъпка 3: Прехвърляне на разтвора ибритумомаб тиуксетан в реакционния флакон

Използвайки 2-3 ml стерилна спринцовка се прехвърля 1,3 ml разтвор ибритумомаб 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 итрий-90 хлорид/ацетат/ибритумомаб тиуксетан 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 5-минутния инкубационен период, изтеглете обем въздух равен на обема буфер, който трябва да се добави, от реакционния флакон за да се нормализира налягането и веднага след това внимателно добавете буфера като го оставите да се стече по стената на реакционния флакон, за да завършите инкубацията. Не разпенвайте, разклащайте или разбърквайте сместа.

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

Радиохимичната чистота на радиомаркирания препарат се постига когато повече от 95% от итрий-90 е смесен с моноклоналното антитяло.

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 (напр. лента ITLC TEC за контролна хроматография, Biodex, Shirley, New York, USA, Art. Nr. 150-772 или еквивалентна, размери: приблизително 0,5-1 cm x 6 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 (9 mg/ml) 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]-радио маркирания 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]-радио маркирания 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%, препаратът не трябва да се прилага.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

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

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР се задължава да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zevalin 1,6 mg/ml кит за радиофармацевтични препарати за инфузия.
Ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y]

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 3,2 mg ибритумомаб тиуксетан*, който трябва да се разрези с 2 ml разтвор (1,6 mg на ml).

*рекомбинантно мише IgG₁ моноклонално антитяло, произведено чрез ДНК технология в клетъчна линия от яйчници на китайски хамстер (СНО) и конюгирано към хелирация агент МХ-DТРА.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Ибритумомаб тиуксетан флакон:

Натриев хлорид
Вода за инжекции

Натриев ацетат флакон:

Натриев ацетат
Вода за инжекции

Буферен флакон:

Разтвор на човешки албумин
Натриев хлорид
Динатриев фосфат додекахидрат
Натриев хидроксид
Калиев дихидрогенфосфат
Калиев хлорид
Пентетна киселина
Хлороводородна киселина, разрежена
Вода за инжекции

За допълнителна информация моля вижте листовка за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Кит за радиофармацевтични препарати за инфузия:

Един флакон с ибритумомаб тиуксетан.

2 ml разтвор на натриев ацетат

10 ml от буфера

Празен реакционен флакон (10 ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Трябва да се прилага само от квалифициран персонал.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

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.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Контаминираните материали трябва да бъдат изхвърляни като радиоактивен отпадък по оторизиран начин.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/264/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН С РАЗТВОР НА ИБРИТУМОМАБ ТИУКСЕТАН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zevalin 1,6 mg/ml кит за радиофармацевтични препарати
Разтвор на ibritumomab tiuxetan
Интравенозна инфузия след приготвяне.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3,2 mg/2 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН С НАТРИЕВ АЦЕТАТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zevalin 1,6 mg/ml кит за радиофармацевтични препарати
Разтвор на натриев ацетат
Интравенозна инфузия след приготвяне

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН С БУФЕРЕН РАЗТВОР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zevalin 1,6 mg/ml кит за радиофармацевтични препарати
Буферен разтвор
Интравенозна инфузия след приготвяне

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 ml

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
РЕАКЦИОНЕН ФЛАКОН**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zevalin 1,6 mg/ml кит за радиофармацевтични препарати
Реакционен флакон
Интравенозна инфузия след приготвяне

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Празен

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Zevalin 1,6 mg/ml, кит за радиофармацевтични препарати за инфузия, Ибритумомаб тиуксетан (Ibritumomab tiuxetan) [⁹⁰Y]

Прочетете внимателно цялата листовка преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Zevalin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Zevalin
3. Как да използвате Zevalin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zevalin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ZEVALIN И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Това лекарство е радиофармацевтичен продукт само за терапия.

Zevalin представлява кит за приготвяне на активното вещество ибритумомаб тиуксетан [⁹⁰Y] моноклонално антитяло, маркирано с радиоактивно вещество итрий-90 (⁹⁰Y). Zevalin се свързва с протеин (CD20) по повърхността на бели кръвни клетки (В-клетки) и ги убива чрез радиация.

Zevalin се използва за лечение на пациенти, страдащи от специфични подгрупи В-клетъчни Нехочкинови лимфоми (CD20+ индолентен или трансформиран В-клетъчен NHL) ако проведено преди това лечение с ритуксимаб (друго моноклонално антитяло) се е оказало неуспешно или е изгубило действието си (рефрактерно заболяване или рецидив).

Zevalin се използва също така при пациенти с фоликуларен лимфом, които не са лекувани до тогава. Използва се като **консолидираща** терапия, за да се подобри намаляването на броя на лимфомните клетки (ремисия), постигнато с първоначалната химиотерапия.

Употребата на Zevalin включва излагане на малки количества радиоактивност. Вашият лекар и специалистът по нуклеарна медицина са преценили, че клиничната полза, която Вие ще получите от процедурата с радиофармацевтичния продукт, превишава риска от излагането на радиацията.

2. КАКВО ТРЯБВА ДА ЗНАЕТЕ, ПРЕДИ ДА ВИ БЪДЕ ПРИЛОЖЕН ZEVALIN

Не трябва да Ви се прилага Zevalin:

- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към някое от следните:
 - ибритумомаб тиуксетан, итриев хлорид или към някоя от останалите съставки на Zevalin (изброени в точка 6 „Какво съдържа Zevalin”)
 - ритуксимаб, или към други протеини с миши произход
- ако сте бременна или кърмите (вижте точка “Бременност и кърмене”)

Обърнете специално внимание при употребата на Zevalin:

При следните случаи употребата на Zevalin не се препоръчва понеже не са установени безопасността и ефикасността му:

- **повече от една четвърт** от Вашия костен мозък е инфилтрирана със злокачествени абнормни клетки.
- **Ако получавате външно облъчване** (вид лъчетерапия) върху повече от една четвърт от Вашия костен мозък.
- **Ако приемате само Zevalin и броят на тромбоцитите Ви е под 100 000/mm³**
- **Ако броят на тромбоцитите Ви е под 150 000/mm³ след химиотерапия**
- **Ако броят на белите Ви кръвни клетки е под 1500/mm³.**
- **Ако Ви е била правена костно-мозъчна трансплантация или преди сте получавали кръвни стволови клетки.**

Ако сте провеждали лечение с други протеини (особено протеини с миши произход) преди лечението със Zevalin, вероятността за алергична реакция е по-висока. По тази причина може да се наложи да бъдете изследвани за определени антитела.

В допълнение към това, Zevalin не се препоръчва за приложение при пациенти с Нехочкинов лимфом, ангажиращ главния мозък и/или гръбначния мозък, понеже подобни пациенти не са били включени в клиничните проучвания.

Деца

Не се препоръчва употребата на Zevalin при деца под 18 години, понеже не са проучени безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

Налични са ограничени данни от пациенти в старческа възраст (на 65 години и по-възрастни). Не са наблюдавани общи разлики по отношение на безопасността или ефикасността между тези пациенти и по-млади пациенти.

Други лекарства и Zevalin

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате или наскоро се използвали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

В частност Вашият лекар ще трябва да прекрати лечение с растежни фактори като филграстим за период от време от три седмици преди да Ви бъде приложен Zevalin и до две седмици след лечението със Zevalin.

Ако Ви се прилага Zevalin по-рано от 4 месеца след химиотерапия, включваща активното вещество флударабин е възможно да имате повишен риск за спадане на броя на кръвните клетки. Моля информирайте Вашия лекар, че Ви е бил приложен Zevalin ако Ви предстои ваксинация след като сте го използвали.

Бременност и кърмене

Zevalin не трябва да се използва по време на бременност. Вашият лекар ще Ви направи изследвания, за да се изключи бременност преди началото на лечението. Жените с детероден потенциал и пациентите от мъжки пол трябва да използват надеждна контрацепция по време на лечението със Zevalin и до 1 година след спирането на лечението.

Съществува потенциален риск йонизиращата радиация отделяна от Zevalin да увреди Вашите яйчници или тестиси. Моля попитайте Вашия лекар до каква степен това може да Ви засегне, особено ако планирате да имате деца в бъдеще.

Жените не трябва да кърмят по време на лечението и 12 месеца след лечението.

Шофиране и работа с машини

Zevalin може да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини, тъй като замайването е често срещана нежелана реакция. Моля бъдете внимателни, докато сте сигурни, че не сте били повлияни от препаратата.

Zevalin съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа до 28 mg натрий в една доза, в зависимост от радиоактивната концентрация. Това трябва да се има предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ZEVALIN

Съществуват строги закони за употребата, работата с радиофармацевтични продукти и изхвърлянето им. Zevalin ще се използва само в специално контролирани зони. С този продукт ще се работи и той ще Ви бъде прилаган само от персонал, обучен и квалифициран да го използва безопасно. Тези лица ще положат специални грижи за безопасната употреба на този продукт и постоянно ще Ви уведомяват за своите действия.

Дозата Zevalin зависи от телесната Ви маса, броя на тромбоцитите в кръвта и за какво се прилага Zevalin (показанието). Максималната доза не трябва да надвишава 1200 MBq (мегабекерела – мерна единица за радиоактивност).

Zevalin се използва с един друг медикамент, съдържащ активното вещество ритуксимаб. Ще Ви бъдат приложени общо 3 инфузии в хода на 2 посещения в здравното заведение, с интервал между тях 7 до 9 дни.

- През ден 1 ще Ви се направи една инфузия с ритуксимаб
- През ден 7, 8 или 9 ще Ви се направи една инфузия с ритуксимаб, последвана от една инфузия със Zevalin непосредствено след това (в рамките на 4 часа).

Препоръчителната доза е:

За консолидираща терапия при пациенти с фоликуларен лимфом

- Стандартната доза е 15 MBq/kg телесна маса.

За лечение на пациенти с рецидивен или рефрактерен Нехочкинов лимфом, неповлияващ се от ритуксимаб

- Стандартната доза е 11 или 15 MBq/kg телесна маса, в зависимост от броя на тромбоцитите в кръвта Ви.

Приготвяне на Zevalin

Zevalin не се използва директно – първо трябва да се приготви от Вашия здравен работник. Китът позволява свързването на анти тялото ибритумомаб тиуксетан с радиоактивния изотоп итрий ⁹⁰Y (радиомакиране).

Как се прилага Zevalin

Zevalin се прилага чрез интравенозна инфузия (капкова система във вена) с продължителност обикновено около 10 минути.

След като Zevalin бъде приложен

Количеството радиация, на което ще бъде изложен Вашият организъм от Zevalin, е по-малко от това при лъчетерапия. По-голямата част от радиоактивността ще се разпадне в организма Ви, но малка част ще се отдели с урината Ви. По тази причина в продължение на една седмица след инфузията на Zevalin трябва да миете ръцете си старателно всеки път след уриниране.

Редовно след лечение Вашият лекар ще Ви прави кръвни изследвания, за да провери броя на тромбоцитите и левкоцитите. Те обикновено намаляват около 2 месеца след началото на лечението.

Ако Вашият лекар планира да Ви лекува с някакви други антитела след лечението със Zevalin, трябва да бъдете изследвани за специални антитела. Вашият лекар ще Ви каже, дали това се отнася за Вас.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zevalin:

Вашият лекар ще Ви лекува по подходящ начин при поява на някакви белези на болест. Това може да включва прекратяване на лечението със Zevalin и лечение с растежни фактори или Вашите собствени стволови клетки.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Zevalin може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар ако забележите някой от описаните по-долу симптоми:

- **инфекция:** поява на висока температура, втрисане
- **отравяне на кръвта (сепсис):** поява на висока температура и втрисане, промени в съзнанието, учестено дишане, ускорен пулс, намалено отделяне на урина, ниско кръвно налягане, шок, проблеми с кръвене или съсирване
- **инфекции на белия дроб (пневмония):** затруднено дишане
- **Нисък брой на кръвните клетки:** необичайни наранявания, по силно кръвене след нараняване от обичайното, повишена температура, или усещане за необичайна умора или задух
- **тежки реакции от страна на лигавиците,** които могат да се появят дни или месеци след прилагането на Zevalin и/или ритуксимаб. Вашият лекар ще преустанови незабавно лечението.
- **екстравазация** (просмукване на инфузията в околните тъкани): болка, усещане за парене, щипене или други реакции на мястото на инфузията по време на прилагането. Вашият лекар ще преустанови незабавно инфузията и ще продължи през друга вена
- **алергични реакции** (на свръхчувствителност)/ **инфузионни реакции:** симптоми на алергични реакции/ инфузионни реакции могат да бъдат кожни реакции, затруднено дишане, отоци, сърбеж, пристъпно зачервяване, втрисане, замаяност (като евентуален белег на ниско кръвно налягане). В зависимост от вида/тежестта на реакциите Вашият лекар ще прецени дали лечението трябва да бъде преустановено незабавно.

Нежеланите реакции, които са отбелязани със звездичка (*), са довели до смърт в някои случаи в рамките или на клиничните проучвания, или във фазата на предлагането на продукта на пазара. Нежеланите реакции, които са отбелязани с две звездички (**), са били наблюдавани допълнително по време на консолидиращата терапия.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- намален брой на тромбоцитите в кръвта, на белите и червените кръвни клетки (*тромбоцитопения, левкоцитопения, неутропения, анемия*)*
- гадене
- слабост, повишена температура, втрисане (*ригор*)
- инфекция*
- отпадналост**
- червени окръглени точки под кожата (*петехии*)**

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- инфектиране на кръвта (*сепсис*)* белодробни инфекции (*пневмония*)*, инфекции на пикочната система, гъбичкови инфекции в устата като млечница (*орална кандидоза*)
- други ракови заболявания на кръвта (*миелодиспластичен синдром (MDS) / остра миелоидна левкемия (AML) **, **); туморна болка

- повишена температура със спад на броя на определени бели кръвни клетки (*фебрилна неутропения*); намален брой на всички кръвни клетки (*панцитопения*)*; намален брой лимфоцити (*лимфоцитопения*)
- алергични реакции (*на свръхчувствителност*)
- тежка загуба на апетит (*анорексия*)
- безпокойство; или проблеми със съня (*безсъние*)
- замаяност; главоболие,
- кръвене поради намаления брой на тромбоцитите*,
- кашлица; хрема
- повръщане, коремни болки (*абдоминали*); диария; лошо храносмилане; дразнене в гърлото; запек
- обрив; сърбеж (*прурит*)
- болки в ставите (*артралгия*), в мускулите (*миалгия*); болки в гърба; болки във врата
- болка, грипopodobни симптоми; общо неразположение, оток причинен от натрупване на течности в ръцете, краката и други тъкани (*периферни отоци*); повишено потене
- високо кръвно налягане (*хипертония*)**
- ниско кръвно налягане (*хипотония*)**
- липса на менструация (*аменорея*)**

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- ускорен пулс (*тахикардия*),

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1,000 души)

- доброкачествен мозъчен тумор (*менингиом*),
- кръвене в главата поради намаления брой на тромбоцитите*,

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- реакции на кожата и лигавиците (вкл. синдром на *Stevens-Johnson*)*
- изтичане на инфузията в околните тъкани (*екстравазация*), което предизвиква възпаление на кожата (*дерматит на мястото на инфузията*) и напукване (*десквамация на мястото на инфузията*) или разязвяване на мястото на инфузията
- увреждане на тъканите около туморите на лимфната система и усложнения поради оток на тези тумори

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ZEVALIN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Zevalin след срока на годност, отбелязан върху опаковката.

Това лекарство ще бъде съхранявано от здравен работник.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C) Да не се замразява.

Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

Съхраняването трябва да става в съответствие с националното законодателство за работа с радиоактивни вещества.

След радиомаркиране се препоръчва незабавна употреба. Продуктът е стабилен в продължение на 8 часа при температура 2°C – 8°C и при предпазване от светлина.

6. СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА И ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Zevalin

- **Активното вещество е** ибритумомаб тиуксетан. Всеки флакон съдържа (3,2 mg ибритумомаб тиуксетан в 2 ml разтвор (1,6 mg на милилитър).
 - **Другите съставки са:**
 - *флакон ибритумомаб тиуксетан:* натриев хлорид, вода за инжекции
 - *флакон с натриев ацетат:* натриев ацетат, вода за инжекции
 - *флакон с буфер:* разтвор на човешки албумин, натриев хлорид, динатриев фосфат додекахидрат, натриев хидроксид, калиев дихидрогенфосфат, калиев хлорид, пентетна киселина, хлороводородна киселина, разредена за корекция на рН, вода за инжекции
- Окончателната форма след радиомаркиране съдържа 2,08 mg [⁹⁰Y] ибритумомаб тиуксетан в общ обем от 10 ml.

Как изглежда Zevalin и какво съдържа опаковката:

Zevalin представлява кит за радиофармацевтичен препарат за инфузия, съдържащ:

- Един стъклен флакон ибритумомаб тиуксетан с 2 ml бистър безцветен разтвор
- Един стъклен флакон натриев ацетат с 2 ml бистър безцветен разтвор
- Един стъклен флакон буферен разтвор с 10 ml бистър жълт до кехлибарен на цвят разтвор
- Един стъклен реакционен флакон (празен)

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за ибритумомаб тиуксетан, научните заключения на CHMP са, както следва:

PRAC счита, че информацията за миелодиспластичен синдром (MDS)/остра миелоидна левкемия (AML) в точка 4.8 от КХП трябва да бъде допълнително пояснена. Трябва да се уточни, че категорията по честотата „чести“, определена за тази нежелана лекарствена реакция, е получена от проучване на консолидираща терапия след индуциране на ремисия при пациенти с фоликуларен лимфом без предварителна терапия. Описанието на НЛР в същата точка от КХП трябва съответно да се измени, за да се поясни кои твърдения се отнасят за всяко от двете показания (консолидираща терапия при фоликуларен лимфом спр. рецидивирал или рефрактерен Нехочкинов лимфом (NHL)). Листовката също трябва да се измени по съответния начин.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за ибритумомаб тиуксетан CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) ибритумомаб тиуксетан, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.