

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zevalin 1,6 mg/ml kit pro radiofarmakum pro infuzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zevalin se dodává jako souprava k přípravě ibritumomabum tiuxetanum značeného radioaktivním yttriem 90.

Souprava obsahuje jednu injekční lahvičku ibritumomabu tiuxetanu, jednu injekční lahvičku trihydrát natrium-acetátu, jednu injekční lahvičku s pufrovým roztokem a jednu prázdnou reakční injekční lahvičku. Radionuklid není součástí soupravy.

Jedna injekční lahvička s ibritumomabem tiuxetanem obsahuje 3,2 mg ibritumomabu tiuxetanu* ve 2 ml roztoku (1,6 mg v 1 ml).

*myší IgG₁ monoklonální protilátka produkována pomocí technologie rekombinantní DNA z buněčné linie získané z ovarii čínského křečka (CHO) a konjugované s chelátem MX-DTPA.

Roztok v konečném složení po radioaktivním značení obsahuje 2,08 mg ibritumomabu tiuxetanu [⁹⁰Y] v celkovém objemu 10 ml.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek může obsahovat až 28 mg sodíku v jedné dávce, v závislosti na koncentraci radioaktivity. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kit pro radiofarmakum na infuzi.

Injekční lahvička ibritumomabu tiuxetanu: čirý bezbarvý roztok.

Injekční lahvička trihydrát natrium-acetátu: čirý bezbarvý roztok.

Injekční lahvička pufrového roztoku: čirý, žlutě až jantarově zbarvený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zevalin je indikován k léčbě dospělých.

Zevalin značený radioaktivním [⁹⁰Y] je indikován ke konsolidační léčbě u dříve neléčených pacientů s folikulárním lymfomem v remisi po indukční terapii. Přínos Zevalinu po rituximabu v kombinaci s chemoterapií nebyl dosud stanoven.

Zevalin značený radioaktivním [⁹⁰Y] je indikován k léčbě CD20 pozitivního folikulárního B non-Hodgkinského lymfomu (NHL) v relapsu po terapii rituximabem nebo v refrakterní fázi u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Zevalin značený radioaktivním [⁹⁰Y] smí přebírat, používat a podávat pouze kvalifikovaný personál. Musí se připravovat v souladu s požadavky jak na radiální bezpečnost, tak na farmaceutickou kvalitu (více informací viz také odstavce 4.4, 6.6 a 12).

Dávkování

Zevalin by měl být používán po předlčení rituximabem. Pro podrobné pokyny o použití rituximabu vyhledejte v Souhrnu údajů o přípravku k tomuto přípravku.

Léčebný režim se skládá ze dvou intravenózních podání rituximabu a jednoho podání roztoku Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y] v následujícím pořadí:

Den 1: intravenózní infuze 250 mg/m² rituximabu.

Den 7, 8 nebo 9:

- intravenózní infuze 250 mg/m² rituximabu krátce (během 4 hodin) před podáním roztoku Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y].
- 10 minutová intravenózní infuze roztoku Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y].

Opakované podání: Údaje o opakované léčbě pacientů přípravkem Zevalin nejsou k dispozici.

Doporučená radioaktivita roztoku Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y] je:

Léčba CD20 pozitivního folikulárního B non-Hodgkinského lymfomu (NHL) v relapsu po terapii rituximabem nebo v refrakterní fázi:

- pacienti s počtem krevních destiček $\geq 150\,000/\text{mm}^3$: 15 MBq/kg tělesné hmotnosti,
- pacienti s počtem krevních destiček 100 000–150 000/mm³: 11 MBq /kg tělesné hmotnosti.

Maximální dávka nesmí překročit 1 200 MBq.

Opakované podání: Údaje o opakované léčbě pacientů přípravkem Zevalin značeným radioaktivním [⁹⁰Y] nejsou k dispozici.

Konsolidační léčba v remisi po indukční terapii u dříve neléčených pacientů s folikulárním lymfomem

- pacienti s počtem krevních destiček $\geq 150\,000/\text{mm}^3$: 15 MBq /kg tělesné hmotnosti až do maximální aktivity 1 200 MBq.
- pacienti s počtem krevních destiček méně než 150 000 na mm³, viz bod 4.4.

Opakované podání: Údaje o opakované léčbě pacientů přípravkem Zevalin značeným radioaktivním [⁹⁰Y] nejsou k dispozici.

Zvláštní populace

• *Pediatrická populace*

Podávání Zevalinu dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

• *Starší pacienti*

Zkušenosti s podáváním u starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) jsou omezené. U těchto pacientů v porovnání s mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v účinnosti a bezpečnosti tohoto přípravku.

- *Pacienti s poruchou funkce jater*
Studie bezpečnosti a účinnosti u pacientů s poruchou funkce jater nebyly prováděny.
- *Pacienti s poruchou funkce ledvin*
Studie bezpečnosti a účinnosti u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly prováděny.

Způsob podání

Roztok Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y] se musí připravit podle pokynů v bodu 12. Před podáním přípravku pacientovi musí být zkontrolována procentuální radiochemická čistota připraveného Zevalinu značeného [⁹⁰Y] podle postupu v bodu 12. Pokud je průměrná radiochemická čistota nižší než 95 %, přípravek nesmí být podán.

Připravený infuzní roztok musí být podáván v pomalé intravenózní infuzi po dobu 10 minut. Infuze nesmí být podávána jako intravenózní bolus.

Zevalin může být podáván infuzí přímo zastavením průtoku z infuzního vaku a podáním přímo do infuzní kanyly. V kanyle mezi infuzním portem a pacientem musí být umístěn filtr 0,2 nebo 0,22 mikrometrů, který váže nízkomolekulární proteiny. Po infuzi Zevalinu musí být kanyla propláchnuta nejméně 10 ml roztoku chloridu sodného v koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na ibritumomab tiuxetan, chlorid yttritý nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na rituximab nebo jiné z myši odvozené proteiny.
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jelikož léčebný režim Zevalinu zahrnuje i použití rituximabu – prostudujte si také Souhrn údajů o přípravku k rituximabu.

Zevalin značený radioaktivním [⁹⁰Y] smí přebírat, používat a podávat pouze kvalifikovaný personál s příslušným vládním oprávněním k používání a nakládání s radionuklidy ve specializovaných klinických zařízeních. Převzetí, příprava, použití, převoz, uchovávání a likvidace přípravku podléhají předpisům a/nebo příslušným oprávněním/licencím místních oficiálních organizací s příslušnou pravomocí.

Radiofarmaka musí připravovat uživatel způsobem, který splňuje požadavky jak na radiační bezpečnost, tak na farmaceutickou kvalitu. Je třeba dodržovat příslušná aseptická opatření ve shodě s požadavky Správné výrobní praxe pro léčiva.

Infuze by měly být podávány pod přísným dohledem zkušeného lékaře a měla by být zajištěna okamžitá dostupnost veškerých potřeb k resuscitaci (zvláštní opatření pro použití radiofarmak viz také body 4.2 a 12).

Zevalin značený radioaktivním [⁹⁰Y] se nesmí podávat pacientům, u kterých existuje pravděpodobnost rozvoje život ohrožující hematologické toxicity.

Zevalin se nesmí podávat níže uvedeným pacientům, neboť u nich nebyla stanovena bezpečnost a účinnost léčiva:

- pacienti, u kterých bylo více než 25 % kostní dřeně infiltrováno buňkami lymfomu,
- předchozí zevní ozáření pacientů zahrnující více než 25 % aktivní kostní dřeně,

- pacienti s počtem krevních destiček $< 100\,000/\text{mm}^3$ (monoterapie) a $< 150\,000/\text{mm}^3$ (konsolidační léčba),
- pacienti s počtem neutrofilů $< 1\,500/\text{mm}^3$,
- pacienti, u nichž byla dříve provedena transplantace kostní dřeně nebo léčba zaměřená na podporu kmenových buněk.

- *Hematologická toxicita*

Je třeba postupovat zvláště opatrně s ohledem na úbytek kostní dřeně. U většiny pacientů má podávání Zevalinu (po předlčení rituximabem) za následek těžkou a dlouhodobou cytopenii, která je obecně reverzibilní (viz bod 4.8). Po léčbě přípravkem Zevalin se proto musí jednou týdně sledovat celkový počet krvinek a krevních destiček až do doby, kdy se příslušné hladiny opět upraví, nebo podle klinické indikace. Riziko hematologické toxicity se může zvýšit po předchozí léčbě režimy obsahujícími fludarabin (podrobnosti viz bod 4.5).

- *Léčba růstovými faktory*

Tři (3) týdny před podáním Zevalinu nesmějí užívat pacienti růstové faktory, například G-CSF a dále také po dobu 2 týdnů po ukončení léčby, aby bylo možné správně zhodnotit zásoby kostní dřeně a kvůli potenciální citlivosti rychle se dělících myeloidních buněk k radiačnímu záření (viz také bod 4.5)

- *Humánní anti-myší protilátky*

U pacientů, kteří před léčbou Zevalinem byli léčeni myšími proteiny, je nutné provést testování na přítomnost humánních anti-myších protilátek (HAMA, human anti-murine antibodies). U pacientů, u nichž jsou protilátky HAMA přítomny, může při léčbě Zevalinem nebo jinými myšími proteiny dojít k alergickým reakcím nebo k reakcím z přecitlivělosti.

Po léčbě přípravkem Zevalin, musí být pacienti před další léčbou jinými myšími proteiny testováni na protilátky HAMA.

- *Reakce na infúzi*

Během léčby nebo po podání přípravku Zevalin po předlčení rituximabem se mohou objevit reakce na infuzi. Znaky a příznaky reakcí na infuzi mohou zahrnovat závratě, kašel, nevolnost, zvracení, vyrážku, svědění, tachykardii, astenii, pyrexii a zimnici (viz bod 4.8). V případě závažných reakcí na infuzi musí být léčba okamžitě ukončena.

- *Hypersenzitivita*

Po podání přípravku Zevalin jsou často pozorovány hypersenzitivní reakce. Závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaktické reakce se objevily u $< 1\%$ pacientů (viz také bod 4.8). V případě hypersenzitivních reakcí musí být infuze Zevalinu okamžitě ukončena. Pro případ vzniku alergické reakce během podání rituximabu nebo Zevalinu by měly být připraveny k okamžitému použití přípravky k léčbě reakcí z přecitlivělosti, např. adrenalin, antihistaminika a kortikosteroidy.

- *Závažné mukokutánní reakce*

Ve spojitosti s přípravkem Zevalin po předlčení rituximabem byly hlášeny těžké mukokutánní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, někdy zakončeného úmrtím. Reakce se objevily v době od několika dní až do několika měsíců. U pacientů se závažnými mukokutánními reakcemi se musí léčba přerušit.

- *Antikoncepce*

Dlouhodobé studie na zvířatech, které by sledovaly vliv na plodnost a reprodukční funkce, nebyly provedeny. Existuje možné riziko, že ionizující záření Zevalinu značeného radioaktivním [^{90}Y] může způsobit toxické účinky na ženské a mužské pohlavní žlázy. Vzhledem k povaze sloučeniny by ženy ve fertilním věku, stejně tak i muži, měli během léčby Zevalinem a až 12 měsíců po léčbě používat účinné metody antikoncepce (viz také body 4.6 a 5.2).

- *Imunizace*

Bezpečnost a účinnost imunizace pomocí vakcín, a to zejména živých virových vakcín, po terapii Zevalinem nebyla hodnocena. Vzhledem k možnému riziku vzniku virových infekcí se nedoporučuje podávat živé virové vakcíny pacientům, kteří jsou léčeni přípravkem Zevalin (viz bod 4.5). Je třeba vzít v úvahu potencionálně omezenou schopnost vzniku primární nebo anamnestické humorální odpovědi na podanou vakcínu po terapii přípravkem Zevalin.

- *Pacienti s NHL s postižením CNS*

O pacientech s lymfomem CNS nejsou k dispozici žádné údaje, jelikož tito pacienti nebyli zařazeni do klinických studií. Léčba přípravkem Zevalin se proto u pacientů s NHL s postižením CNS nedoporučuje.

- *Extravazace*

Během podávání injekce Zevalinu je potřeba pozorně sledovat, zda nedochází k extravazaci, aby nedošlo k poškození tkáně následkem radiace. Vyskytne-li se jakékoli znamení nebo symptom extravazace, je třeba okamžitě ukončit podání infuze a začít znovu s použitím jiné žíly.

- *Sekundární malignity*

Použití přípravku Zevalin je spojeno se zvýšeným rizikem sekundárních malignit, zahrnující akutní myeloidní leukémii (AML) a myelodysplastický syndrom (MDS) (viz také bod 4.8).

- *Pomocné látky*

Konečný roztok Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y] obsahuje až 28 mg sodíku v jedné dávce, v závislosti na koncentraci radioaktivity. To je třeba vzít v úvahu u pacientů s nařízenou sodíkovou dietou.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou známy žádné interakce s jinými léčivými přípravky. Žádné studie interakcí nebyly provedeny. Tři (3) týdny před podáním Zevalinu nesmějí pacienti užívat růstové faktory, například G-CSF a dále také po dobu 2 týdnů po ukončení léčby (viz také bod 4.4).

V klinických studiích, kde byl Zevalin podáván ke konsolidaci po chemoterapii první volby, byla u pacientů, kteří dostávali Zevalin do 4 měsíců po kombinované chemoterapii fludarabinem s mitoxantronem a/nebo cyklofosfamidem, zjištěna vyšší četnost těžké a dlouhodobé neutropenie a trombocytopenie, a to v porovnání s pacienty, kteří absolvovali jinou chemoterapii. Riziko hematologické toxicity se tedy může zvýšit, pokud je Zevalin podáván krátce (< 4 měsíce) po léčbě, jejíž součástí je fludarabin (viz také bod 4.4).

Bezpečnost a účinnost imunizace pomocí vakcín, a to zejména živých virových vakcín, po terapii Zevalinem nebyla hodnocena (viz také bod 'Zvláštní upozornění a opatření pro použití').

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Reprodukční studie na zvířatech s ibritumomabem tiuxetanem nebyly provedeny. Vzhledem ke známé schopnosti IgG prostupovat placentou a vzhledem k výraznému riziku spojenému s radiací je přípravek Zevalin během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Před započítím léčby u žen je třeba těhotenství vyloučit.

U každé ženy, u níž došlo k vynechání menstruace, je nutné předpokládat těhotenství, dokud se neprokáže opak a zvážit podání alternativní léčby bez použití ionizujícího záření.

Ženy ve fertilním věku, stejně tak i muži, musí během léčby Zevalinem a až 12 měsíců po jejím ukončení používat účinné metody antikoncepce.

Kojení

Přestože není známo, zda se ibritumomab tiuxetan vylučuje do lidského mateřského mléka, je však známo, že se mateřské IgG vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem k neznámému potenciálu absorpce a imunosuprese u kojence, nesmí ženy během léčby kojit. Zevalin musí být užíván po předchozí léčbě rituximabem, u kterého není kojení během léčby a až 12 měsíců po léčbě doporučeno (pro další informace prostudujte Souhrn údajů o přípravku rituximab).

Fertilita

Studie na zvířatech zabývající se účinky Zevalinu na fertilitu mužů nebo žen nebyly provedeny. Existuje možné riziko, že ionizující záření Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y] může způsobit toxické účinky na ženské a mužské pohlavní žlázy (viz body 4.4 a 5.3). Pacienty je třeba patřičně informovat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zevalin by mohl ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje, neboť jako častý nežádoucí účinek byly hlášeny závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Expozice ionizujícímu záření je spojena s indukcí rakoviny a potenciálem ke vzniku vrozených vad. Ve všech případech je nutné se ujistit, že rizika radiace jsou nižší než rizika nemoci samotné. Jelikož přípravek Zevalin je používán po předchozí léčbě rituximabem (podrobnosti viz bod 4.2), seznamte se také se Souhrnem informací o přípravku rituximab.

Celkový bezpečnostní profil Zevalinu po předchozí léčbě rituximabem vychází z údajů od 349 pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním non-Hodgkinským lymfomem (NHL) nebo s NHL nízkého stupně, případně s NHL z transformovaných B-buněk sledovaných v pěti klinických studiích, z údajů ze studie s 204 pacienty léčenými Zevalinem jako konsolidační léčba v remisi po indukční terapii první volby a z údajů post-marketinkového sledování.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů, kterým byl podán přípravek Zevalin po předchozí léčbě rituximabem, jsou trombocytopenie, leukocytopenie, neutropenie, anemie, infekce, pyrexie, nevolnost, astenie, zimnice, petechie a únava.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky u pacientů, kterým byl podán přípravek Zevalin po předchozí léčbě rituximabem, jsou:

- závažná a dlouhodobá neutropenie (viz také ‘Zvláštní upozornění a opatření pro použití’),
- infekce,
- hemoragie při trombocytopenii,
- závažné mukokutánní reakce (viz také ‘Zvláštní upozornění a opatření pro použití’),
- myelodysplastický syndrom / akutní myeloidní leukémie.

Fatální následky byly hlášeny u následujících závažných nežádoucích účinků. Tato hlášení pocházela buď z klinických studií nebo z post-marketinkových zkušeností.

- infekce,
- sepse,
- pneumonie,
- myelodysplastický syndrom / akutní myeloidní leukémie,
- anemie,
- pancytopenie,

- hemoragie při trombocytopenii,
- intrakraniální hemoragie při trombocytopenii,
- mukokutánní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu.

Frekvence nežádoucích účinků, které jsou přinejmenším v možné souvislosti s přípravkem Zevalin po předchozí léčbě rituximabem, jsou uvedeny v tabulce níže. Tyto nežádoucí účinky vycházejí z údajů od 349 pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním non-Hodgkinským lymfomem nebo s NHL nízkého stupně, případně s NHL z transformovaných B-buněk sledovaných v 5 klinických studiích. Nežádoucí reakce označené ** byly pozorovány ve studii s 204 pacienty, kterým byl podán přípravek Zevalin jako konsolidační léčba v remisi po indukční terapii první volby. Nežádoucí účinky zaznamenané pouze z post-marketinkového sledování, a pro které není možné stanovit četnost výskytu, jsou uvedeny jako „není známo“.

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou zařazeny do skupin podle četnosti výskytu a tříd orgánových systémů (MedDRA).

Jednotlivé četnosti výskytu jsou definovány podle následujících konvencí:

(velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$; velmi vzácné $< 1/10\ 000$).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené během klinických studií nebo během post-marketinkového sledování u pacientů léčených Zevalinem po předchozí léčbě rituximabem

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce*	sepsse*, zápal plic*, infekce močových cest, kandidiáza ústní sliznice			
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		bolesti v oblasti tumoru, myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie*, **		meningiom	
Poruchy krve a lymfatického systému	trombocytopenie, leukocytopenie, neutropenie, anémie*	febrilní neutropenie, pancytopenie*, lymfopenie			
Poruchy imunitního systému		reakce přecitlivělosti			
Poruchy metabolismu a výživy		anorexie			
Psychiatrické poruchy		úzkost, nespavost			
Poruchy nervového systému		závratě, bolesti hlavy			
Srdeční poruchy			tachykardie		

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Cévní poruchy	petechie**	hemoragie při trombocytopenii*, hypertenze**, hypotenze**		intrakraniální hemoragie při trombocytopenii*	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel, rýma			
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, bolesti břicha, průjem, dyspepsie, podráždění v krku, zácpa			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		amenorhea**			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, svědění,			Mukokutánní reakce (včetně Stevensova-Johnsonova syndromu)*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		artralgie, myalgie, bolesti zad, bolesti šíje			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie, pyrexie, ztuhlost, únava**	bolesti, chřipkové příznaky, malátnost, periferní edém, zvýšené pocení			extravazace s následnými reakcemi v místě infuze, poškození tkáně kolem lymfomu a komplikace z důvodu otoku lymfomu
<p>* zjištěny fatální následky ** pozorováno ve studii s 204 pacienty, kterým byl podán přípravek Zevalin jako konsolidační léčba <u>v remisi po indukční terapii první volby</u></p>					

K popisu reakcí, jejich synonym a souvisejících stavů byly použity nejvhodnější termíny dle MedDRA.

- Poruchy krve a lymfatického systému
Hematologická toxicita byla v klinických studiích pozorována velmi často a je faktorem omezujícím dávky léčiva (viz také bod 'Zvláštní upozornění a opatření pro použití').
Střední doba poklesu počtů krevních destiček a granulocytů na nejnižší hodnoty se pohybovala okolo 60 dnů od začátku léčby. V klinických studiích s indikací NHL v relapsu a v refrakterní fázi, byla hlášena trombocytopenie stupně 3 nebo 4 se střední dobou do zotavení 13 a 21 dnů a neutropenie stupně 3 nebo 4 se střední dobou do zotavení 8 a 14 dnů. Po léčbě Zevalinem jako konsolidační léčbě v remisi po indukční terapii první volby byly střední doby do zotavení 20 dní a 35 dní pro trombocytopenii stupně 3 nebo 4 a 20 a 28 dní pro neutropenii stupně 3 nebo 4.

- Infekce a infestace
 - Údaje od 349 pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním non-Hodgkinským lymfomem nebo s NHL nízkého stupně, případně s NHL z transformovaných B-buněk sledovaných v 5 klinických studiích:
Během prvních 13 týdnů léčby Zevalinem se infekce u pacientů vyskytovaly velmi často. Často byly hlášeny infekce stupně 3 a 4. Během dalšího sledování se infekce objevovaly rovněž často. Jednalo se často o infekce stupně 3 a méně často o infekce stupně 4.
 - Údaje od 204 pacientů po léčbě Zevalinem jako konsolidační léčbě v remisi po indukční terapii první volby:
Infekce byly pozorovány velmi často.
Infekce mohou být bakteriální, plísňové, virové, včetně reaktivace latentních virů.
- Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
Byly hlášeny případy extravazace s následnou reakcí v místě infuze, jako dermatitida, deskvamace a ulcerace.
Bylo hlášeno, že radiace související se Zevalinem může způsobovat poškození tkáně obklopující lymfom a komplikace z důvodu otoku lymfomu.
- Poruchy imunitního systému
Údaje od 349 pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním non-Hodgkinským lymfomem nebo s NHL nízkého stupně, případně s NHL z transformovaných B-buněk sledovaných v 5 klinických studiích:
Hypersenzitivní reakce po podání Zevalinu byly pozorovány často. Závažné (stupeň 3/4) hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktických byly hlášeny u méně než 1 % pacientů (viz také bod 'Zvláštní upozornění a opatření pro použití').
- Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)
 - Sekundární malignity

NHL v relapsu nebo v refrakterní fázi:

U jedenácti z 211 pacientů s NHL v relapsu nebo v refrakterní fázi, kteří byli ve čtyřech studiích zařazení do skupiny léčené Zevalinem, byl hlášen výskyt myelodysplastického syndromu (MDS) / akutní myeloidní leukémie (AML).

Konsolidační terapie:

Ze závěrečné analýzy údajů po zhruba 7,5 letech studie zkoumající účinnost a bezpečnost konsolidace přípravku Zevalin u pacientů s pokročilým stádiem folikulárního lymfomu reagujících na chemoterapii první linie (studie 4, bod 5.1) získaných od 204 pacientů užívajících po chemoterapii první volby Zevalin značený radioaktivním [⁹⁰Y], došlo k rozvoji druhé primární malignity u 26 (12,7 %) pacientů ve skupině léčené Zevalinem a u 14 (6,8 %) pacientů v kontrolní skupině. MDS/AML byly diagnostikovány u 7 (3,4 %, 7/204) pacientů léčených Zevalinem, v porovnání s jedním pacientem (0,5 %, 1/205) v kontrolní skupině, přičemž střední doba dalšího sledování byla 7,3 roku. Úmrtí v důsledku druhé primární malignity zahrnovala 8 (3,9 %) pacientů ve skupině léčené Zevalinem a 3 (1,5 %) pacienty v kontrolní skupině. Úmrtí v důsledku MDS/AML zahrnovala pět (2,5 %) pacientů ve skupině léčené Zevalinem a žádného pacienta v kontrolní skupině. Riziko rozvoje sekundární myelodysplasie nebo leukémie po terapii alkylačními látkami je dobře známo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl podáván Zevalin v dávkách až 19,2 MBq/kg. Byla pozorována očekávaná hematologická toxicita, včetně stupně 3 nebo 4. U pacientů došlo k úpravě těchto projevů toxicity a předávkování nemělo závažné ani smrtelné následky.

Specifické antidotum Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y] není známo. Léčba spočívá v ukončení aplikace Zevalinu a podání podpůrné terapie, jež může zahrnovat růstové faktory. Ke zvládnutí hematologické toxicity by se měla podat autologní podpůrná léčba kmenových buněk, je-li k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná terapeutická radiofarmaka, ATC kód: V10XX02

- Mechanismus účinku

Ibritumomab tiuxetan je rekombinantní myší IgG₁ kappa monoklonální protilátka specifická pro antigen CD20 B-buněk. Ibritumomab tiuxetan cíleně působí na antigen CD20, který je lokalizován na povrchu maligních a normálních B-lymfocytů. V průběhu zrání B buněk dochází nejprve k expresi CD20 ve středním stádiu B-lymfoblastu (pre-B-buňky); v konečném stádiu dozrání B-buněk v plasmatické buňky se CD20 ztrácí. Nedochozí k jeho oddělení od povrchu buněk a nezapojuje se do vazby protilátek.

Ibritumomab tiuxetan značený radioaktivním [⁹⁰Y] se váže specificky na B-buňky s expresí CD20 včetně maligních buněk. Izotop yttria 90 je čistým β zářičem a průměrná délka doletu jeho částic je přibližně 5 mm. Výsledkem je schopnost zabít jak cílové tak okolní buňky.

Konjugovaná protilátka má zdánlivou konstantu afinity k CD20 antigenu přibližně 17 nM. Způsob vazby je velmi striktní, bez zkřížené reaktivity s jinými leukocyty či jinými typy lidské tkáně.

Předchozí léčba rituximabem je nutná k odstranění cirkulujících B-buněk, což umožní ibritumomabu tiuxetanu [⁹⁰Y] zaměřit své radiační působení specifičtěji na B-buňky lymfomu. Podává se nižší dávka rituximabu než je schválená dávka při monoterapii.

- Farmakodynamické účinky

Léčba Zevalinem značeným radioaktivním [⁹⁰Y] rovněž vede k depleci normálních CD20+ B-buněk. Farmakodynamická analýza ukázala, že se jednalo o dočasný efekt; obnova normálních B-buněk začínala v průběhu 6 měsíců a střední počet B-buněk se dostal do normálního rozmezí v průběhu 9 měsíců po léčbě.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost léčebného režimu Zevalinu byla hodnocena ve dvou multicentrických studiích, do kterých bylo zařazeno celkem 197 subjektů. Léčebný režim pomocí Zevalinu byl aplikován ve dvou krocích (viz 4.2). Ve třetí studii, do které bylo zařazeno celkem 30 pacientů s mírnou trombocytopenií (počet destiček 100 000 až 149 000 buněk/mm³), byla hodnocena bezpečnost a účinnost odlišných léčebných režimů Zevalinu s použitím snížené dávky ibritumomabu tiuxetanu [⁹⁰Y].

Studie 1 byla studií s jedním léčebným ramenem, do které bylo zařazeno 54 pacientů s relapsem folikulárního lymfomu refrakterního na léčbu rituximabem. Pacienti byli považováni za refrakterní, pokud poslední léčba rituximabem u nich nevedla k celkové nebo parciální odpovědi nebo pokud doba do progresu onemocnění (TTP) byla < 6 měsíců. Primárním cílem hodnocení účinnosti ve studii byla celková četnost odpovědi na léčbu (ORR) podle International Workshop Response Criteria (IWRC). Sekundární cíle hodnocení účinnosti zahrnovaly dobu do progresu onemocnění (TTP) a trvání odpovědi (DR). V sekundární analýze, která porovnávala objektivní odpověď na léčebný režim pomocí Zevalinu s objektivní odpovědí zaznamenanou po poslední léčbě rituximabem, bylo střední trvání odpovědi po léčebném režimu Zevalinu 6 versus 4 měsíce. Tabulka 1 shrnuje údaje o účinnosti z této studie.

Studie 2 byla randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická studie, která porovnávala léčebný režim Zevalinu v porovnání s léčbou rituximabem. Studie byla provedena u 143 pacientů neléčených rituximabem s relabujícím nebo refrakterním folikulárním non-Hodgkinským lymfomem (NHL) nebo s NHL nízkého stupně, případně s NHL z transformovaných B-buněk. Léčebný režim Zevalinu obdrželo celkem 73 pacientů a 70 pacientů obdrželo rituximab v intravenózní infúzi v dávce 375 mg/m² týdně ve 4 dávkách. Primárním cílem hodnocení účinnosti ve studii bylo stanovení ORR podle IWRC (viz tabulka 2). ORR byla signifikantně vyšší (80 % versus 56 %, p = 0,002) u pacientů, kteří se podrobili léčebnému režimu Zevalinu. Sekundární cílové výstupy, trvání odpovědi a doba do progresu onemocnění, nebyly signifikantně odlišné mezi dvěma léčebnými rameny.

Tabulka 2 Souhrn údajů o účinnosti u pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním non-Hodgkinským lymfomem (NHL) nebo s NHL nízkého stupně nebo s NHL z transformovaných B-buněk

	Studie 1	Studie 2	
	Zevalin Léčebný režim N = 54	Zevalin Léčebný režim N = 73	Rituximab N = 70
Celková četnost odpovědi (%)	74	80	56
Četnost kompletních odpovědi (%)	15	30	16
Četnost CRu ² (%)	0	4	4
Střední hodnota DR ^{3,4} (Měsíce) [Rozmezí ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
Střední hodnota TTP ^{3,6} (Měsíce) [Rozmezí ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]

¹IWRC: International Workshop response criteria

²CRu: Nepotvrzená kompletní odpověď

³Odhad v pozorovaném rozmezí.

⁴Trvání odpovědi: interval od nástupu odpovědi do progresu onemocnění.

⁵“+“ označuje trvajících odpověď.

⁶Doba do progresu onemocnění: interval od první infuze do progresu onemocnění.

Studie 3 byla studií s jedním léčebným ramenem, do které bylo zařazeno 30 pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním NHL nebo NHL nízkého stupně či NHL z transformovaných B-buněk, kteří měli mírnou trombocytopenii (počet destiček 100 000 až 149 000 buněk/mm³). Z této studie byli

vyloučeni pacienti s postižením kostní dřeně lymfomem $\geq 25\%$ nebo s porušenou rezervou kostní dřeně. Porušení rezervy kostní dřeně se uvažovalo u pacientů, u nichž byl přítomen některý z následujících faktorů: předchozí myeloablativní terapie s podporou kmenových buněk, předchozí externí ozařování zahrnující $> 25\%$ aktivní kostní dřeně, počet destiček $< 100\,000$ buněk/mm³ nebo počet neutrofilů $< 1\,500$ buněk/mm³. V této studii byl použit modifikovaný léčebný režim Zevalinu s použitím nižší aktivity Zevalinu [⁹⁰Y] na tělesnou hmotnost (11 MBq/kg). Byly zaznamenány objektivní, trvalé klinické odpovědi [67 % ORR (95 % CI: 48-85 %), střední hodnota DR 11,8 měsíce (rozmezí: 4-17 měsíců)] a vedly ke zvýšenému výskytu hematologické toxicity (viz 4.8) v porovnání se studii 1 a 2.

Studie 4 zjišťovala bezpečnost a účinnost konsolidace pomocí Zevalinu u pacientů s folikulárním lymfomem v pokročilém stádiu, který měl odpověď na chemoterapii první volby. Hlavní kritéria pro zařazení byla: folikulární lymfom CD20+, stupeň 1 nebo 2; diagnóza stádium III nebo IV; normální počet buněk periferní krve; $< 25\%$ postižení kostní dřeně; věk ≥ 18 let a kompletní remise (CR/Cru) nebo parciální remise (PR) na chemoterapii první volby stanovená lékařským vyšetřením, CT snímkováním a biopsií kostní dřeně. Po dokončení indukční terapie byli pacienti randomizováni do skupiny, ve které je podáván Zevalin (250 mg/m² rituximabu den -7 a v den 0, následuje podání Zevalinu v den 0 v dávce 15 MBq/kg tělesné hmotnosti; maximální dávka 1 200 MBq; [n=208]), nebo do skupiny bez další léčby (kontrolní; n=206). Indukční léčby zahrnovaly CVP n=106, CHOP (CHOP-like) n=188, kombinace s fludarabinem n=22, chlorambucil n=39 a kombinace chemoterapie a rituximabu n=59. Střední hodnota přežití bez známek progresu (PFS, progression free survival) byla vypočtena se střední hodnotou dalšího sledování 2,9 let. Hodnota PFS se zvýšila z 13,5 měsíců (kontrolní větve) na 37 měsíců (větve se Zevalinem; $p<0,0001$; HR 0,465). U podskupin pacientů s PR nebo CR po indukci byla střední hodnota PFS 6,3 versus 29,7 měsíců ($p<0,0001$; HR 0,304), resp. 29,9 versus 54,6 měsíců ($p=0,015$; HR 0,613). Po konsolidační terapii Zevalinem se 77 % pacientů s PR po indukční terapii změnilo na CR. Pacienti, u kterých došlo ke změně odpovědi po léčbě Zevalinem z PR na CR, prokázali výrazně vyšší střední hodnotu přežití bez známek progresu (986 dnů) v porovnání s pacienty, kteří zůstali v PR (střední hodnota přežití bez známek progresu 460 dnů, $p=0,0004$). Celkem 87 % mělo kompletní remisi (a nepotvrzenou CR); 76 % s CR a 11 % s CRu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů, kterým byly podávány intravenózní infuze rituximabu v dávce 250 mg/m² s následnou aplikací intravenózních injekcí Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y] v dávce 15 MBq/kg, byl střední efektivní poločas ibritumomabu tiuxetanu [⁹⁰Y] v séru 28 hodin.

Protože ⁹⁰Y vytváří stabilní komplex s ibritumomabem tiuxetanem, biologická distribuce radioaktivního izotopu sleduje biologickou distribuci protilátky. Záření beta částic emitovaných z ⁹⁰Y má dolet 5 mm okolo izotopu.

V klinických studiích měla léčba přípravkem Zevalin značeným radioaktivním [⁹⁰Y] po předchozí léčbě rituximabem za následek výraznou radiační dávku na varlata. Radiační dávka na vaječníky nebyla stanovena. Existuje možné riziko, že ionizující záření Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y] po předchozí léčbě rituximabem může způsobit toxické účinky na ženské a mužské pohlavní žlázy (viz body 4.4 a 4.6).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém i opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Odhady radiační dávky pro člověka odvozené ze studií biologické distribuce u myši s ibritumomabem tiuxetanem značeným radioaktivním [⁹⁰Y] nebo [¹¹¹In] předpověděly přijatelnou dávku ozařování pro normální lidskou tkáň s omezenými úrovněmi dávky ozařování kostry a kostní dřeně. Spojovací chelát

tiuxetanu vytváří stabilní komplex s radioizotopy yttria 90 a india 111 a předpokládá se pouze zanedbatelná degradace způsobená radiolýzou.

Výsledky studií toxicity po jednorázovém nebo opakovaném podání neradioaktivní sloučeniny u opic cynomolgus nenaznačily žádné jiné riziko než očekávanou depleci B buněk vyvolanou použitím ibritumomabu tiuxetanu samotného nebo v kombinaci s rituximabem. Studie reprodukční a vývojové toxicity nebyly provedeny.

Studie mutagenního a karcinogenního potenciálu Zevalinu nebyly provedeny. Vzhledem k expozici ionizujícího záření produkovaného značeným radioizotopem je třeba vzít v úvahu riziko mutagenních a karcinogenních účinků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Injekční lahvička obsahující ibritumomab tiuxetan:

Chlorid sodný
Voda pro injekce

Injekční lahvička obsahující trihydrát natrium-acetátu:

Trihydrát natrium-acetátu
Voda pro injekce

Injekční lahvička obsahující pufr:

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Roztok lidského albuminu
Zředěná kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Kyselina pentetová
Chlorid draselný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Chlorid sodný
Hydroxid sodný
Voda pro injekce

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 12.

Nebyly pozorovány žádné inkompatibility mezi Zevalinem a infúzními sety.

6.3 Doba použitelnosti

66 měsíců.

Po označení radioaktivním izotopem se doporučuje přípravek neprodleně použít. Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 2°C až 8°C a ochraně před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičky uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Radiofarmaka je třeba uchovávat v souladu s národními předpisy pro radioaktivní materiály.

Podmínky uchovávání radioaktivně označeného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Zevalin se dodává jako kit pro přípravu ibritumomabu tiuxetanu značeného radioaktivním yttriem 90 (^{90}Y).

Zevalin obsahuje následující složky (vždy 1 kus):

Injekční lahvička s ibritumomab tiuxetanem: sklo typu I s pryžovou zátkou (bromobutyl s teflonovou vložkou) obsahující 2 ml roztoku.

Injekční lahvička s trihydrát natrium-acetátem: sklo typu I s pryžovou zátkou (bromobutyl s teflonovou vložkou) obsahující 2 ml roztoku.

Injekční lahvička s puřrovým roztokem: sklo typu I s pryžovou zátkou (bromobutyl s teflonovou vložkou) obsahující 10 ml roztoku.

Reakční injekční lahvička: sklo typu I s pryžovou zátkou (bromobutyl s teflonovou vložkou)

Velikost balení – 1 kit (souprava)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všeobecné varování

Radiofarmaka mohou přijímat, používat a podávat pouze oprávněné osoby ve specializovaném zdravotnickém zařízení. Jejich příjem, uchovávání, používání, přeprava a likvidace podléhají předpisům a/nebo odpovídajícímu povolení příslušného úřadu.

Příprava radiofarmak musí být v souladu s radiační bezpečností i s kvalitativními požadavky v oblasti farmacie. Je třeba dodržovat příslušná aseptická opatření.

Obsah soupravy je určen pouze k přípravě ibritumomabu tiuxetanu značeného radioaktivním yttriem 90 a není určen k bezprostřednímu podání pacientovi bez předchozího přípravného postupu.

Pro pokyny k extemporální přípravě léčivého přípravku před podáním viz bod 12.

Pokud je kdykoli v průběhu přípravy zjištěno porušení celistvosti obalu, nesmí být tento přípravek použit.

Při podávání léku je třeba postupovat s ohledem na minimalizaci rizika kontaminace léčivého přípravku a ozáření pracovníků. Adekvátní stínění je povinné.

Obsah soupravy není před extemporální přípravou radioaktivní. Nicméně po přidání yttria-90 musí být při konečné přípravě zajištěno odpovídající stínění.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Kontaminované materiály se musí likvidovat jako radioaktivní odpad schváleným způsobem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/03/264/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2004
Datum posledního prodloužení: 16. ledna 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. DOZIMETRIE

Yttrium 90 se přeměňuje za vyzařování vysokoenergetických beta částic s poločasem přeměny 64,1 hodin (2,67 dnů). Produktem radioaktivní přeměny je stabilní izotop zirkonia 90. Délka dráhy beta záření (χ_{90}) yttria 90 v tkáni je 5 mm.

Analýzy odhadované absorbované dávky záření byly prováděny pomocí kvantitativního zobrazování se Zevalinem značeným radioaktivním [^{111}In], zářičem gama, odběru krevních vzorků a pomocí softwarového programu MIRDOSE3. Zobrazovací dávka Zevalinu značeného radioaktivním [^{111}In] byla vždy podávána bezprostředně po infúzi rituximabu v dávce 250 mg/m² k navození deplece periferních CD20+ buněk a k optimalizaci biologické distribuce. Po podání Zevalinu značeného radioaktivním [^{111}In] bylo provedeno skenování celého těla až v osmi časových bodech se získáním jak předního, tak zadního zobrazení. Vzorky krve používané k výpočtu doby dosažení červené kostní dřene byly odebrány až v osmi časových intervalech.

Na základě dozimetrických studií po podání Zevalinu značeného radioaktivním [^{111}Y] byla vypočítána odhadovaná radiační dozimetrie pro jednotlivé orgány po podání Zevalinu značeného radioaktivním [^{90}Y] při aktivitách 15 MBq/kg a 11 MBq/kg podle Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) (tabulka 3). Odhadované dávky absorbovaného záření pro normální orgány byly významně nižší než uznávané horní bezpečnostní limity. Podle výsledků individuální dozimetrie pacientů nebylo možné předpovědět toxicitu Zevalinu značeného radioaktivním [^{90}Y].

Tabulka 3.
Odhadované dávky absorbovaného záření Zevalinu [⁹⁰Y]

Orgán	[⁹⁰ Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Střední hodnota	Rozmezí
Slezina ¹	9,4	1,8 – 20,0
Játra ¹	4,8	2,9 – 8,1
Stěna dolní části tlustého střeva ¹	4,7	3,1 – 8,2
Stěna horní části tlustého střeva ¹	3,6	2,0 – 6,7
Srdeční stěna ¹	2,9	1,5 – 3,2
Plíce ¹	2,0	1,2 – 3,4
Varlata ¹	1,5	1,0 – 4,3
Tenké střevo ¹	1,4	0,8 – 2,1
Červená kostní dřev ²	1,3	0,6 – 1,8
Stěna močového měchýře ³	0,9	0,7 – 1,3
Povrch kostí ²	0,9	0,5 – 1,2
Vaječníky ³	0,4	0,3 – 0,5
Děloha ³	0,4	0,3 – 0,5
Nadledviny ³	0,3	0,2 – 0,5
Mozek ³	0,3	0,2 – 0,5
Prsy ³	0,3	0,2 – 0,5
Stěna žlučníku ³	0,3	0,2 – 0,5
Svaly ³	0,3	0,2 – 0,5
Pankreas ³	0,3	0,2 – 0,5
Kůže ³	0,3	0,2 – 0,5
Žaludek ³	0,3	0,2 – 0,5
Thymus ³	0,3	0,2 – 0,5
Štítná žláza ³	0,3	0,2 – 0,5
Ledviny ¹	0,1	0,0 – 0,3
Tělo celkem ³	0,5	0,4 – 0,7

¹ Zájmovou oblastí je orgán

² Zájmovou oblastí je kost křížová

³ Zájmovou oblastí je celé tělo

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Před zahájením přípravy si důkladně přečtěte celé znění pokynů.

Je třeba dodržovat příslušné aseptické postupy a bezpečnostní opatření pro zacházení s radioaktivním materiálem.

Při přípravě a během stanovení radiochemické čistoty Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y] se musí používat ochranné vodotěsné rukavice.

Musí být dodržována opatření radiační ochrany v souladu s národními předpisy o ochraně zdraví před ionizujícím zářením, protože podání radiofarmak představuje riziko pro personál z vnějšího ozáření nebo kontaminací ze zbytků moči, zvratků, atd.

Charakteristika yttria 90

- Doporučuje se, aby yttrium 90 mělo následující minimální charakteristiky:

Koncentrace radioaktivity v době použití	1,67 až 3,34 GBq/ml
Celková extrahovatelná aktivita dodaná v době použití	≥ 1,48 GBq odpovídající 0,44 ml až 0,89 ml roztoku yttria 90
Koncentrace HCl	0,035-0,045 M
Identifikace chloridu	Pozitivní
Identifikace yttria	Pozitivní
Radiochemická čistota roztoku chloridu yttritického 90	≥ 95% yttria 90 v iontové formě
Bakteriální endotoxiny	≤ 150 EU/ml
Sterilita	žádný růst
Radionuklidová čistota jako obsah stroncia 90	≤ 0,74 MBq stroncium 90 / 37 GBq yttrium 90
Příměsi kovů	
Kovy celkem*	≤ 50 ppm
Jednotlivé kovy*	≤ 10 ppm pro každý

*Kovy, o které se jedná, závisí na konkrétním výrobním postupu. Kontrola obsahu těchto kovů může být provedena během procesu validace nebo zkoušek při propouštění přípravku.

- Dodatečné zkoušky, které by mohly být vyžadovány pro hodnocení vhodnosti:

Specifické nečistoty podle výrobního postupu:

Celkový obsah organického uhlíku (např. organická chelatační činidla)	Pod mezí detekce*
Výrobní rezidua (např. čpavek, dusičnan)	Pod mezí detekce*
Celkové alfa nečistoty	Pod mezí detekce*
Celkové další beta nečistoty (ne stroncium 90)	Pod mezí detekce*
Celkové gama nečistoty	Pod mezí detekce*

*Pokud je nad mezí detekce, musí být začleněno jako zkouška při propouštění nebo kontrolováno během procesu validace.

Pokyny pro radioaktivní značení Zevalinu yttriem 90

K přípravě Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y] musí být použit sterilní nepyrogeenní chlorid yttritický 90 výše specifikované jakosti.

Před radioaktivním značením vyjměte studenou soupravu Zevalinu z chladničky a ponechte ji při teplotě 25°C.

Pryžovou zátku všech injekčních lahviček v soupravě a injekční lahvičku obsahující chlorid yttritý 90 očistěte vhodným alkoholovým tampónem a ponechte na vzduchu oschnout.

Reakční injekční lahvičku ze soupravy umístěte do vhodného stínění (plast obalený olovem).

Krok 1: Převed'te roztok trihydrát natrium-acetátu do reakční injekční lahvičky

Převed'te roztok trihydrát natrium-acetátu do reakční injekční lahvičky pomocí sterilní injekční stříkačky o objemu 1 ml. Objem přidaného roztoku trihydrát natrium-acetátu se rovná 1,2 násobku objemu chloridu yttritého 90, který se má převést v kroku 2.

Krok 2: Převed'te chlorid yttritý 90 do reakční injekční lahvičky

Asepticky převed'te 1 500 MBq chloridu yttritého 90 s pomocí sterilní injekční stříkačky o objemu 1 ml do reakční injekční lahvičky obsahující roztok trihydrát natrium-acetátu převedeného v kroku 1. Důkladně promíchejte při pokrytí celého vnitřního povrchu reakční injekční lahvičky. Promíchejte otáčením a obracením obalu; roztokem netřepejte a zabraňte tvorbě pěny.

Krok 3: Převed'te roztok ibritumomabu tiuxetanu do reakční injekční lahvičky

Pomocí sterilní injekční stříkačky o objemu 2 až 3 ml převed'te 1,3 ml roztoku ibritumomabu tiuxetanu do reakční injekční lahvičky. Důkladně promíchejte při pokrytí celého vnitřního povrchu reakční injekční lahvičky. Promíchejte otáčením a obracením obalu; roztokem netřepejte a zabraňte tvorbě pěny.

Inkubujte roztok chloridu yttritého 90/trihydrát natrium-acetátu/ibritumomabu tiuxetanu při pokojové teplotě po dobu pěti minut. Doba značení delší než šest minut nebo kratší než čtyři minuty povede k neodpovídající inkorporaci radioizotopu.

Krok 4: Přidejte pufr do reakční injekční lahvičky

Do injekční stříkačky o objemu 10 ml s jehlou o velkém průměru (18 – 20 G) natáhněte pufr tak, aby celkový kombinovaný objem byl 10 ml.

Po 5 minutové inkubační době odsajte z reakční injekční lahvičky stejný objem vzduchu, jako je objem pufru, který se má doplnit, aby se vyrovnal tlak a ihned opatrně přidávejte jemně k dolnímu okraji stěny reakční injekční lahvičky pufr, čímž inkubaci ukončíte. Zabraňte tvorbě pěny, směsí netřepte nebo nemíchejte.

Krok 5: Stanovení specifické aktivity roztoku Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y]

Radioaktivně značený přípravek je radiochemicky čistý, jestliže se více než 95 % yttria 90 inkorporuje do monoklonální protilátky.

Před podáním přípravku nemocnému musí být zkontrolována procentuální radiochemická čistota připraveného Zevalinu značeného [⁹⁰Y] podle následujícího postupu.

Upozornění: Aktivita podaná pacientovi nesmí překročit 1 200 MBq.

Pokyny pro stanovení procentuální radiochemické čistoty

Stanovení radiochemické čistoty se provádí instantní chromatografií na tenké vrstvě (ITLC) a musí se provádět následujícím způsobem.

Potřebné materiály nedodávané v soupravě Zevalinu:

- Vytvájecí komora pro chromatografii
- Mobilní fáze: roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), bez bakteriostatik
- proužky pro ITLC (např. ITLC TEC-Control Chromatography Strips, Biodex, Shirley, New York, USA, Art. Nr. 150-772 nebo ekvivalentní, rozměry: přibližně 0,5-1 cm x 6 cm)
- Scintilační lahvičky
- Kapalná scintilační směs (např. Ultima Gold, catalog No. 6013329, Packard Instruments, USA nebo rovnocenná)

Postup při hodnocení:

- 1.) Přidejte přibližně 0,8 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do vytvájecí komory a dbejte na to, aby se kapalina nedotkla výchozí značky 1,4 cm na proužku ITCL.
- 2.) Pomocí inzulínové injekční stříkačky o objemu 1 ml s jehlou o průměru (25 – 26 G) naneste visící kapku (7-10 µl) Zevalinu značeného [⁹⁰Y] na start proužku ITCL. Na jeden proužek nanášejte jednorázově a použijte tři proužky ITLC. Může být nezbytné provést naředění Zevalinu značeného radioaktivním [⁹⁰Y] (1:100) před jeho nanesením na proužek ITLC.
- 3.) Umístěte proužek ITLC do vytvájecí komory a nechte čelo rozpouštědla migrovat přes značku 5,4 cm.
- 4.) Vyjměte proužek ITLC a rozřízněte ho na polovinu ve vzdálenosti 3,5 cm. Vložte obě poloviny do samostatných scintilačních lahviček, do nichž bude přidána směs 5 ml LSC (např. Ultima Gold, catalog No. 6013329, Packard Instruments, USA nebo rovnocenná). Měřte každou lahvičku jednu minutu (CPM) na přístroji pro měření beta záření nebo na jiném vhodném přístroji, zaznamenejte počty impulzů, proveďte opravu na pozadí.
- 5.) Výpočet průměrné radiochemické čistoty (RCP) je následující:
- 6.) Průměrná % RCP =
$$\frac{\text{dolní polovina CPM} \times 100}{\text{horní polovina CPM} + \text{spodní polovina CPM}}$$
- 7.) Pokud je průměrná radiochemická čistota nižší než 95 %, přípravek nesmí být podán.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje provádět studie a další činnost v oblasti farmakovigilance uvedené podrobně v Plánu farmakovigilance schváleného ve verzi 1.1 Plánu řízení rizik (RMP), který je uveden v modulu 1.8.2 Žádosti o registraci přípravku, včetně následných aktualizací RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zevalin 1,6 mg v 1 ml kit pro radiofarmakum na infuzi
Ibritumomabum tiuxetanum [⁹⁰Y]

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 3,2 mg ibritumomabu tiuxetanu* k naředění ve 2 ml roztoku (1,6 mg v 1 ml).

*rekombinantní myší IgG₁ monoklonální protilátka produkována pomocí technologie DNA z buněčné linie získané z ovarii čínského křečka (CHO) a konjugované s chelátem MX-DTPA.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Injekční lahvička obsahující ibritumomab tiuxetan:

Chlorid sodný
Voda pro injekce

Injekční lahvička obsahující trihydrát natrium-acetát:

Trihydrát natrium-acetát
Voda pro injekce

Injekční lahvička obsahující pufr:

Roztok lidského albuminu
Chlorid sodný
Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Hydroxid sodný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Chlorid draselný
Kyselina pentetová
Zředěná kyselina chlorovodíková
Voda pro injekce

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Kit pro radiofarmakum na infuzi.

Jedna injekční lahvička ibritumomabu tiuxetanu.

2 ml roztoku trihydrát natrium-acetátu

10 ml pufrového roztoku

Prázdna reakční injekční lahvička (10 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek smí podávat pouze oprávněný personál.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po označení radioaktivním izotopem se doporučuje přípravek neprodleně použít. Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 2°C až 8°C a ochraně před světlem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičky uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužité přípravky nebo odpady musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky. Kontaminovaný materiál se musí likvidovat jako radioaktivní materiál schváleným způsobem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/03/264/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA ROZTOKU IBRITUMOMABU TIUXETANU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zevalin 1,6 mg/ml kit pro radiofarmakum
Roztok ibritumomabu tiuxetanu
Intravenózní infuze, po přípravě.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3,2 mg/2 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA TRIHYDRÁT NATRIUM ACETÁTU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zevalin 1,6 mg/ml kit pro radiofarmakum
Roztok trihydrát natrium-acetátu
Intravenózní infuze, po přípravě.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA PUFROVÉHO ROZTOKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zevalin 1,6 mg/ml kit pro radiofarmakum
Roztok pufru
Intravenózní infuze, po přípravě.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

REAKČNÍ INJEKČNÍ LAHVÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zevalin 1,6 mg/ml kit pro radiofarmakum
Reakční injekční lahvička
Intravenózní infuze, po přípravě.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Prázdna

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Zevalin 1,6 mg/ml kit pro radiofarmakum na infuzi Ibritumomabum tiuxetanum [⁹⁰Y]

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než je Vám tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Zevalin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám Zevalin podán
3. Jak se Zevalin používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zevalin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. CO JE ZEVALIN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Tento lék je radiofarmaceutický přípravek pouze k terapeutickému použití.

Zevalin je souprava (kit) k přípravě léčivé látky ibritumomabu tiuxetanu [⁹⁰Y], monoklonální protilátky značené radioaktivním yttriem 90. Zevalin se váže na protein (CD20) na povrchu bílých krvinek určitého typu (B-buněk) a zabíjí je ozářením

Zevalin se používá k léčbě pacientů s non-Hodgkinským lymfomem specifické podskupiny B-buněk (CD20+ indolentní nebo NHL z transformovaných B-buněk), jestliže léčba rituximabem, jinou monoklonální protilátkou, nebyla úspěšná nebo přestala působit (refrakterní nebo relabující onemocnění).

Zevalin se také používá u pacientů s folikulárním lymfomem, kteří nebyli dříve léčeni. Používá se jako **konsolidační** terapie k další redukci počtu buněk lymfomu (remise), která byla dosažena pomocí počátečního režimu chemoterapie.

Použití Zevalinu zahrnuje vystavení malému množství radioaktivní látky. Váš lékař a lékař nukleární medicíny vyhodnotili, že ve Vašem případě bude klinický přínos z této léčby radiofarmaky převažovat nad riziky v důsledku ozáření.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ JE VÁM ZEVALIN PODÁN

Zevalin Vám nesmí být podán

- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na:
 - ibritumomab tiuxetan, chlorid yttritý nebo na kteroukoli další pomocnou látku Zevalinu (uvedenou v bodu 6 ‘Co Zevalin obsahuje’)
 - rituximab nebo na jiné od myši odvozené proteiny
- Jestliže jste těhotná nebo kojíte (viz podrobné informace v odstavci „Těhotenství a kojení“).

Zvláštní opatření při použití Zevalinu je zapotřebí

Zevalin se nedoporučuje v následujících případech, protože jeho účinnost a bezpečnost nebyla stanovena:

- **Pokud více než čtvrtina** Vaší kostní dřeně obsahuje zhoubné abnormální buňky.
- **Pokud jste podstoupil(a) předchozí zevní ozařování** (typ radioterapie) více než čtvrtiny kostní dřeně.
- **Pokud je Vám podáván samotný Zevalin a počet krevních destiček je méně než 100 000/mm³.**
- **Pokud je počet krevních destiček po chemoterapii méně než 150 000/mm³.**
- **Pokud je počet bílých krvinek méně než 1 500/mm³.**
- **Pokud byla u Vás v minulosti provedena transplantace kostní dřeně** nebo léčba zahrnující podání krevních kmenových buněk.

Pokud jste podstoupil(a) léčbu pomocí jiného typu protilátek (zejména od myši odvozené proteiny) před podáním Zevalinu, může u Vás existovat větší pravděpodobnost vzniku alergické reakce. V takovém případě může být nutné provést testování na přítomnost speciálních protilátek.

Zevalin se dále nedoporučuje pro pacienty s non-Hodgkinským lymfomem mozku nebo míchy, protože tito pacienti nebyli zařazeni do klinických studií.

Děti

Podávání Zevalinu dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Starší pacienti

Zkušenosti s podáváním u starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) jsou omezené. U těchto pacientů v porovnání s mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v účinnosti a bezpečnosti tohoto přípravku.

Další léčivé přípravky a Zevalin

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

To se týká zejména růstových faktorů, například filgrastimu, protože Váš lékař musí přerušit tuto léčbu tři týdny před podáním Zevalinu a dva týdny po ukončení léčby Zevalinem.

Jestliže jste dostal(a) Zevalin méně než 4 měsíce po chemoterapii, která obsahovala léčivou látku fludarabin, může se u Vás zvýšit riziko snížení počtu krevních buněk.

Informujte svého lékaře, že jste dostal(a) přípravek Zevalin, pokud máte naplánovanou vakcínu po jeho podání.

Těhotenství a kojení

Zevalin se během těhotenství nesmí podávat. Před započítím léčby provede Váš lékař testy k vyloučení těhotenství. Ženy ve fertilním věku, stejně tak i muži, by měli používat účinné metody antikoncepce během léčby Zevalinem a až jeden rok po ukončení této léčby .

Existuje potencionální nebezpečí, že ionizující záření přípravku Zevalin může poškodit vaječníky a varlata. Informujte se u svého lékaře, jaký to může mít vliv na Váš organizmus zvláště pokud se v budoucnosti chystáte počít dítě.

Ženy během léčby a po dobu 12 měsíců po ukončení léčby nesmí kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Zevalin může ovlivnit schopnost řídit a používat stroje, neboť jako častý nežádoucí účinek byly hlášeny závratě. Buďte, prosím, opatrní, dokud si nejste jisti, že nejste přípravkem ovlivněni.

Zevalin obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek může obsahovat až 28 mg sodíku v jedné dávce, v závislosti na koncentraci radioaktivity. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. JAK SE ZEVALIN POUŽÍVÁ

Pro používání, manipulaci a likvidaci radiofarmak platí přísné zákony. Zevalin bude použit pouze ve zvláštních kontrolovaných prostorách. S tímto přípravkem budou manipulovat a podají Vám jej pouze osoby proškolené a kvalifikované k jeho bezpečnému použití. Tyto osoby budou věnovat bezpečnému použití zvláštní péči a budou Vás o svých postupech informovat.

Dávka Zevalinu závisí na Vaší tělesné hmotnosti, počtu krevních destiček a onemocnění, pro které je Zevalin určen (indikace). Maximální dávka nesmí překročit 1 200 MBq ('megabecquerel', jednotka měření radioaktivity).

Zevalin se používá s dalším léčivem, které obsahuje léčivou látku rituximab.

Budou Vám podány celkem tři infuze během dvou návštěv nemocnice, s přestávkou 7 až 9 dnů.

- 1. den obdržíte jednu infuzi rituximabu
- 7., 8. nebo 9. den obdržíte jednu infuzi rituximabu a jednu infuzi Zevalinu krátce poté (během 4 hodin).

Doporučená dávka přípravku je:

Pro konsolidační léčbu u pacientů s folikulárním lymfomem

- Obvyklá dávka je 15 MBq/kg tělesné hmotnosti.

Pro léčbu pacientů s relabujícím nebo refraktorním non-Hodgkinským lymfomem, který nemá odezvu na rituximab

- Obvyklá dávka je 11 nebo 15 MBq na jeden kg tělesné hmotnosti, v závislosti na počtu krevních destiček.

Příprava Zevalinu

Zevalin se nepoužívá přímo, musí být nejprve připraven zdravotnickým odborníkem. Kit (souprava) umožňuje navázání protilátky ibritumomab tiuxetan s radioaktivním izotopem yttria ⁹⁰Y (radioaktivní značení).

Jak je Zevalin podáván

Zevalin se podává intravenózní infuzí (kapačkou do žíly), která obvykle trvá přibližně 10 minut.

Po léčbě Zevalinem

Dávka záření, které budete podáním Zevalinu vystaven(a), je menší než dávka při radioterapii. Většina radioaktivity se rozpadne v organismu a malá část bude z těla vyloučena močí. Je proto nutné, abyste si zvláště pečlivě umýval(a) ruce po močení po dobu jednoho týdne od infuze Zevalinu.

Po skončení léčby Vám lékař bude odebírat malé vzorky krve v pravidelných intervalech, aby sledoval počet krevních destiček a bílých krvinek. Tyto počty se obvykle snižují po dobu dvou měsíců po zahájení léčby.

Jestliže Vás lékař plánuje po léčbě Zevalinem další léčbu jinou protilátkou, musíte se podrobit testům na přítomnost speciálních protilátek. Lékař Vás bude informovat, pokud se Vás to bude týkat.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku Zevalin, než jste měl(a):

Váš lékař zahájí vhodnou léčbu, pokud zaznamenáte zvláštní příznaky nemoci. To může znamenat přerušení léčby Zevalinem a léčbu růstovými faktory nebo vlastními kmenovými buňkami.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Zevalin nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte **okamžitě** svého lékaře, jestliže zaznamenáte některý z následujících příznaků:

- **infekce:** horečka, mrazení,
- **otrava krve (seps):** horečka a mrazení, změny duševního stavu, zrychlené dýchání, zrychlení srdečního rytmu, snížení vylučování moči, nízký krevní tlak, šok, problémy s krvácením nebo srážením krve,
- **infekce plic (pneumonie):** obtíže při dýchání,
- **nízký počet krevních buněk:** neobvyklé modřiny, větší krvácení po zranění než obvykle, horečku, nebo pokud se cítíte více unaveni nebo se zadýcháváte,
- **závažné reakce sliznic**, které se mohou objevit několik dnů až měsíců po podání Zevalinu a/nebo riuximabu. Váš lékař okamžitě léčbu ukončí,
- **extravazace** (únik infúzní látky do okolní tkáně): bolest, palčivý pocit, bodání nebo jiná reakce v místě podání infuze. Váš lékař okamžitě infuzi přeruší a začne znovu s použitím jiné žíly,
- **alergické (hypersenzitivní) reakce/reakce na podání infuze:** příznaky alergických reakcí/reakcí na infuzi mohou být reakce pokožky, obtíže při dýchání, otok, svědění, červenání, zimnice, závratě (jako možný příznak nízkého krevního tlaku). V závislosti na druhu/závažnosti reakce se Váš lékař rozhodne, zda je potřeba léčbu ukončit.

Nežádoucí účinky označené hvězdičkou (*) vedly v některých případech k úmrtí, během klinických studií nebo po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky označené dvěma hvězdičkami (**) byly navíc pozorovány v konsolidační léčbě.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- snížený počet krevních destiček, červených a bílých krvinek (*trombocytopenie, leukocytopenie, neutropenie, anemie*)*
- pocit nevolnosti (*nauzea*)
- slabost; horečka, mrazení (*ztuhlost*)
- infekce*
- únava**
- červené tečky v podkoží (*petechie*)**

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- otrava krve (*seps*)*; infekce plic (*pneumonie*)*; infekce močových cest, plísňové infekce v ústní dutině jako je moučnivka (*candidiáza ústní sliznice*),
- jiná rakovinová onemocnění související s krví (*myelodysplastický syndrom (MDS) / akutní myeloidní leukémie (AML)*)*, **; bolesti v oblasti tumoru,
- úbytek bílých krvinek vedoucí k horečce (*febrilní neutropenie*); snížení počtu všech krevních buněk (*pancytopenie*)*; nižší počet lymfocytů (*lymfocytopenie*),
- alergické (*hypersenzitivní*) reakce,
- závažná ztráta chuti k jídlu (*anorexie*),

- pocity úzkosti (*anxieta*); poruchy spánku (*insomnie*),
- závratě; bolesti hlavy,
- krvácení způsobené sníženým počtem krevních destiček*,
- kašel; rýma,
- zvracení, bolest břicha; průjem; porucha trávení; podráždění v krku; zácpa,
- vyrážka; svědění (*pruritus*),
- bolesti kloubů (*artralgie*) bolest svalů (*myalgie*); bolest zad; bolest šíje,
- bolesti; chřipkové příznaky; celkový pocit nevolnosti (*malátnost*), otoky vyvolané nahromaděním tekutiny v oblasti horních i dolních končetin a dalších tkání (*periferiální edém*); zvýšené pocení,
- vysoký krevní tlak (*hypertenze*)**,
- nízký krevní tlak (*hypotenze*)**,
- vymizení menstruace (amenorhea)**

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zrychlení srdečního rytmu (*tachykardie*),

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- určitý typ nezhoubného nádoru mozku (*meningiom*),
- krvácení v oblasti hlavy při sníženém počtu krevních destiček*.

Nežádoucí účinky, u nichž četnost výskytu není známá:

- reakce kůže a sliznic (včetně *Stevensova-Johnsonova syndromu*)*,
- únik infuzní látky do okolní tkáně (*extravazace*), způsobující zanícení kůže (*dermatitida v místě infuze*) a odlupování (*deskvamace v místě infuze*) nebo vředy v místě podání infuze,
- poškození tkáně obklopující nádor lymfatického systému a komplikace z důvodu otoku nádoru.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. JAK ZEVALIN UCHOVÁVAT

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Zevalin nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

Tento přípravek bude uchovávat zdravotnický personál.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičky uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávání musí být v souladu s místními předpisy pro radioaktivní materiály.

Po označení radioaktivním izotopem se doporučuje přípravek neprodleně použít. Stabilita při použití byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 2°C – 8°C a ochraně před světlem.

6. OBSAH BALENÍ A DALŠÍ INFORMACE

Co Zevalin obsahuje

- Léčivou látkou je ibritumomabum tiuxetanum. Jedna injekční lahvička obsahuje 3,2 mg ibritumomabu tiuxetanu ve 2 ml roztoku (1,6 mg v jednom ml).
- Pomocnými látkami jsou:
 - *injekční lahvička obsahující ibritumomab tiuxetan*: chlorid sodný, voda pro injekce
 - *injekční lahvička obsahující trihydrát natrium-acetát*: trihydrát natrium-acetát, voda pro injekce
 - *injekční lahvička obsahující pufr*: roztok lidského albuminu, chlorid sodný, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid draselný, kyselina pentetová, zředěná kyselina chlorovodíková k úpravě pH, voda pro injekce.

Konečná sloučenina po radioaktivním označení obsahuje 2,08 mg [⁹⁰Y] ibritumomabu tiuxetanu v celkovém objemu 10 ml.

Jak Zevalin vypadá a co obsahuje toto balení

Zevalin je kit (souprava) pro přípravu radiofarmaka na infuzi obsahující:

- jednu skleněnou injekční lahvičku ibritumomabu tiuxetanu, s 2 ml čirého bezbarvého roztoku,
- jednu skleněnou injekční lahvičku trihydrát natrium-acetátu, s 2 ml čirého bezbarvého roztoku,
- jednu skleněnou injekční lahvičku pufru, s 10 ml žlutě až jantarově zbarveného roztoku
- jednu skleněnou reakční lahvičku (prázdna).

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) ibritumomabu tiuxetanu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Výbor PRAC je toho názoru, že informace týkající se myelodysplastického syndromu (MDS) / akutní myeloidní leukémie (AML) v bodu 4.8 Souhrnu údajů o přípravku musí být blíže vysvětleny. Je nutné upřesnit, že kategorie frekvence „časté“, pod kterou byl tento nežádoucí účinek zařazen, vychází ze studie zabývající se konsolidační léčbou u dříve neléčených pacientů s folikulárním lymfomem v remisi po indukční terapii. V rámci popisu nežádoucího účinku uvedeného ve stejném bodu Souhrnu údajů o přípravku má být provedena příslušná změna upřesňující, které informace se vztahují ke každé ze dvou indikací (konsolidační léčbě folikulárního lymfomu nebo non-Hodgkinského lymfomu (NHL) v relapsu nebo v refrakterní fázi). Příbalovou informaci je též nutné upravit v souladu s těmito informacemi.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ibritumomabu tiuxetanu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího ibritumomab tiuxetan zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny. Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.