

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zevalin 1,6 mg/ml τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το Zevalin παρέχεται ως τυποποιημένη συσκευασία για την παρασκευή ραδιοσημασμένου με ύττριο-90 ibritumomab tiuxetan.

Η τυποποιημένη συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο ibritumomab tiuxetan, ένα φιαλίδιο οξικού νατρίου, ένα φιαλίδιο ρυθμιστικού διαλύματος, και ένα κενό φιαλίδιο για την αντίδραση. Το ραδιονουκλίδιο δεν αποτελεί μέρος της τυποποιημένης συσκευασίας.

Ένα φιαλίδιο ibritumomab tiuxetan περιέχει 3,2 mg ibritumomab tiuxetan\* σε 2 ml διαλύματος (1,6 mg ανά ml).

\*μονοκλωνικό αντίσωμα IgG<sub>1</sub> ποντικών που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κυτταρική γραμμή ωοθηκών του Κινέζικου κρικητού (CHO) και συνεξευγμένη με το χηλικό παράγοντα MX-DTPA.

Το τελικό σκεύασμα μετά τη ραδιοσήμανση περιέχει 2,08 mg ibritumomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y] σε συνολικό όγκο 10 ml.

### Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να περιέχει μέχρι 28 mg νατρίου ανά δόση, ανάλογα με τη συγκέντρωση ραδιενέργειας. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα προς έγχυση.

Φιαλίδιο ibritumomab tiuxetan: Διαυγές άχρωμο διάλυμα.

Φιαλίδιο οξικού νατρίου: Διαυγές άχρωμο διάλυμα.

Φιαλίδιο ρυθμιστικού διαλύματος: Διαυγές διάλυμα χρώματος κίτρινου έως κεχριμπαρένιου.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zevalin ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες.

Το ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] Zevalin ενδείκνυται ως θεραπεία σταθεροποίησης μετά από την ύφεση από αρχική θεραπεία σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως θεραπευθεί με λεμφοζιδιακό λέμφωμα. Το όφελος του Zevalin μετά το rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Το ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] Zevalin ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθιστάμενο στη θεραπεία με rituximab, λεμφοζιδιακό μη Hodgkin λέμφωμα (NHL) εκ CD20+ B κυττάρων.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η λήψη, ο χειρισμός και η χορήγηση του ραδιοσημασμένου με [<sup>90</sup>Y] Zevalin πρέπει να γίνεται μόνο από ειδικευμένο προσωπικό, και η παρασκευή του πρέπει να γίνεται σύμφωνα τόσο τους κανόνες ακτινοπροστασίας όσο και της φαρμακευτικής ποιότητας (για περισσότερες λεπτομέρειες, βλ. επίσης τις παραγράφους 4.4, 6.6 και 12).

### Δοσολογία

Το Zevalin πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από προ-θεραπεία με rituximab. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του rituximab για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη χρήση του.

Η θεραπευτική αγωγή αποτελείται από δύο ενδοφλέβιες χορηγήσεις rituximab και μία χορήγηση ραδιοσημασμένου με [<sup>90</sup>Y] διαλύματος Zevalin με την ακόλουθη σειρά:

Ημέρα 1: ενδοφλέβια έγχυση 250 mg/m<sup>2</sup> rituximab.

Ημέρα 7 ή 8 ή 9:

- ενδοφλέβια έγχυση 250 mg/m<sup>2</sup> rituximab λίγο πριν (εντός 4 ωρών) από τη χορήγηση του ραδιοσημασμένου με [<sup>90</sup>Y] διαλύματος Zevalin.
- ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 λεπτών ραδιοσημασμένου με [<sup>90</sup>Y] διαλύματος Zevalin.

*Επαναλαμβανόμενη χρήση:* Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επαναθεραπεία ασθενών με Zevalin.

Η συνιστώμενη δόση ραδιενέργειας του ραδιοσημασμένου με [<sup>90</sup>Y] διαλύματος Zevalin είναι:

*Θεραπεία υποτροπιάζοντος ή ανθιστάμενου στη θεραπεία με rituximab, λεμφοζιδιακού μη Hodgkin λεμφώματος (NHL) εκ CD20+ B κυττάρων (NHL):*

- ασθενείς με  $\geq 150.000$  αιμοπετάλια/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg σωματικού βάρους.
- ασθενείς με 100.000-150.000 αιμοπετάλια/mm<sup>3</sup>: 11 MBq/kg

Η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1200 MBq.

*Επαναλαμβανόμενη χρήση:* Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επαναθεραπεία ασθενών με ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] Zevalin.

*Θεραπεία σταθεροποίησης μετά από την ύφεση από αρχική θεραπεία σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως θεραπευθεί με λεμφοζιδιακό λέμφωμα*

- ασθενείς με  $\geq 150.000$  αιμοπετάλια/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg μέχρι τη μέγιστη δόση των 1200 MBq.
- Για ασθενείς με λιγότερα από 150.000 αιμοπετάλια ανά mm<sup>3</sup> βλ. παράγραφο '4.4'.

*Επαναλαμβανόμενη χρήση:* Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επαναθεραπεία ασθενών με ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] Zevalin.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Zevalin δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

### *Ηλικιωμένα άτομα*

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα για ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας  $\geq 65$  ετών). Γενικά δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια ή αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών και νεότερων ασθενών.

### *Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

### *Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

## Τρόπος χορήγησης

Το ραδιοσημασμένο με [ $^{90}\text{Y}$ ] διάλυμα Zevalin πρέπει να παρασκευάζεται σύμφωνα με την παράγραφο 12.

Πριν από τη χορήγηση στον ασθενή, η εκατοστιαία ραδιοενσωμάτωση του παρασκευασμένου ραδιοσημασμένου με [ $^{90}\text{Y}$ ] Zevalin πρέπει να ελεγχθεί σύμφωνα με τη διαδικασία που περιγράφεται στην παράγραφο 12.

Εάν η μέση ραδιοχημική καθαρότητα είναι μικρότερη από 95%, το παρασκεύασμα δεν πρέπει να χορηγείται.

Το παρασκευασμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται υπό τη μορφή βραδείας ενδοφλέβιας έγχυσης σε περίοδο 10 λεπτών.

Η έγχυση δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ταχεία έγχυση.

Το Zevalin μπορεί να εγχυθεί άμεσα σταματώντας τη ροή από το σάκο έγχυσης και διοχετεύοντάς το απευθείας στην ενδοφλέβια παροχή. Πρέπει να παρεμβάλλεται ένα φίλτρο χαμηλής δέσμησης πρωτεϊνών των 0,2 ή 0,22 μικρών μεταξύ του ασθενούς και της θύρας έγχυσης. Η ενδοφλέβια παροχή πρέπει να εκπλένεται με τουλάχιστον 10 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου σε συγκέντρωση 9 mg/ml (0,9%), μετά την έγχυση του Zevalin.

## **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στο ibritumomab tiuxetan, στο χλωριούχο ύτριο ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία στο rituximab ή σε άλλες πρωτεΐνες που προέρχονται από ποντικούς.
- Κύηση και γαλουχία (βλ. Παράγραφο 4.6).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Δεδομένου ότι η αγωγή με Zevalin περιλαμβάνει rituximab, βλ. επίσης την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του rituximab.

Η λήψη, ο χειρισμός και η χορήγηση του ραδιοσημασμένου με [ $^{90}\text{Y}$ ] διαλύματος Zevalin πρέπει να γίνονται μόνο από ειδικευμένο προσωπικό με την κατάλληλη κυβερνητική εξουσιοδότηση για τη χρήση και το χειρισμό ραδιονουκλιδίων εντός καθορισμένου κλινικού χώρου. Η λήψη, η παρασκευή, η χρήση, η μεταφορά, η φύλαξη και η απόρριψή του υπόκεινται στους κανονισμούς ή/και στις κατάλληλες εγκρίσεις/άδειες των τοπικών, αρμόδιων επίσημων οργανισμών.

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να παρασκευάζονται από το χρήστη με τρόπο που ικανοποιεί τόσο τους κανόνες ακτινοπροστασίας όσο και της φαρμακευτικής ποιότητας. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες άσηπτες προφυλάξεις, οι οποίες να είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις των Κανόνων Ορθής Παρασκευής των φαρμάκων.

Οι εγχύσεις θα πρέπει να χορηγούνται υπό τη στενή επίβλεψη έμπειρου ιατρού, ο οποίος θα έχει άμεσα στη διάθεσή του πλήρη εξοπλισμό ανάνηψης (για τις προφυλάξεις από τα ραδιοφάρμακα, βλ. επίσης τις παραγράφους '4.2 και 12').

Το ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] διάλυμα Zevalin δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς, οι οποίοι είναι πιθανόν να αναπτύξουν απειλητικά για τη ζωή σημεία αιματολογικής τοξικότητας.

Το Zevalin δεν πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς που αναφέρονται παρακάτω διότι δεν έχει επιβεβαιωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του:

- > 25% του μυελού των οστών έχει διηθηθεί από κύτταρα με λέμφωμα
- προηγούμενη ακτινοβολία εξωτερικής δέσμης σε περισσότερο από το 25% του ενεργού μυελού των οστών
- αριθμός αιμοπεταλίων < 100.000/mm<sup>3</sup> (μονοθεραπεία) και < 150.000/mm<sup>3</sup> (αγωγή σταθεροποίησης)
- αριθμός ουδετερόφιλων < 1.500/mm<sup>3</sup>
- προηγούμενη μεταμόσχευση μυελού των οστών ή υποστηρικτική θεραπεία βλαστικών κυττάρων

- *Αιματολογική τοξικότητα*

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σχετικά με την καταστολή του μυελού των οστών. Στους περισσότερους ασθενείς, η χορήγηση του Zevalin (μετά από προ-θεραπεία με rituximab) προκαλεί σοβαρή και παρατεταμένη κυτταροπενία, η οποία είναι γενικά αναστρέψιμη (βλ. παράγραφο 4.8). Συνεπώς, οι πλήρεις αριθμοί αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται μετά από την αγωγή με Zevalin κάθε εβδομάδα, μέχρι τα επίπεδα να ανακάμψουν ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας μπορεί να είναι αυξημένος μετά από προηγούμενη θεραπεία με αγωγές που περιλαμβάνουν fludarabine (για λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 4.5).

- *Θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες*

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες όπως G-CSF για 3 εβδομάδες πριν από τη χορήγηση του Zevalin, όπως επίσης και 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, για τη σωστή αξιολόγηση του επαρκούς αποθέματος μυελού των οστών και λόγω της ενδεχόμενης ευαισθησίας των ταχέως διαιρούμενων μυελοειδών κυττάρων στην ακτινοβολία (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

- *Ανθρώπινα αντισώματα έναντι των ποντικών*

Οι ασθενείς που έλαβαν πρωτεΐνες που προέρχονται από ποντικούς πριν από τη θεραπεία με Zevalin πρέπει να ελέγχονται για ανθρώπινα αντισώματα έναντι των ποντικών (HAMA). Οι ασθενείς που έχουν αναπτύξει HAMA ενδέχεται να παρουσιάσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όταν τους χορηγηθεί αγωγή με Zevalin ή με άλλες πρωτεΐνες που προέρχονται από ποντικούς.

Μετά τη χρήση του Zevalin, οι ασθενείς γενικά πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για HAMA πριν προχωρήσουν σε άλλη θεραπεία με πρωτεΐνες που προέρχονται από ποντικούς.

- *Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση*

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ενδέχεται να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Zevalin μετά από προ-θεραπεία με Rituximab. Σημεία και συμπτώματα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν ζάλη, βήχα, ναυτία, έμετο, εξάνθημα, κνησμό, ταχυκαρδία, αδυναμία, πυρεξία και ρίγη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση ενδεχόμενων σοβαρών αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

- *Υπερευαισθησία*

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μετά τη χορήγηση Zevalin παρατηρούνται συχνά. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας παρουσιάζονται σε < 1% των ασθενών (βλ. επίσης παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η έγχυση με Zevalin πρέπει να διακοπεί αμέσως. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης του rituximab ή του Zevalin πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης, φάρμακα για τη θεραπεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας, π.χ. αδρεναλίνη, αντιισταμινικά και κορτικοστεροειδή.

- *Σοβαρές βλεννογονοδερματικές αντιδράσεις*

Σοβαρές βλεννογονοδερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, ορισμένες με μοιραία έκβαση, έχουν αναφερθεί σε σχέση με το Zevalin μετά από προ-θεραπεία με rituximab. Ο χρόνος εμφάνισης των αντιδράσεων κυμάνθηκε από ημέρες έως μήνες. Σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν κάποια σοβαρή βλεννογονοδερματική αντίδραση η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

- *Αντισύλληψη*

Δεν έχουν διενεργηθεί μακρόχρονες μελέτες σε ζώα σχετικά με την επίδραση στη γονιμότητα και στην αναπαραγωγική λειτουργία. Υπάρχει ενδεχόμενος κίνδυνος πρόκλησης τοξικών επιδράσεων στις θηλυκές και αρσενικές γονάδες από την ιονίζουσα ακτινοβολία από το ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] Zevalin. Λόγω της φύσης της ένωσης, τόσο οι γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν όσο και οι άντρες, θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zevalin καθώς και για έως 12 μήνες μετά από αυτήν (βλ. επίσης παράγραφο 4.6 και 5.2).

- *Ανοσοποίηση*

Δεν έχουν μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ανοσοποίησης με οποιοδήποτε εμβόλιο, ιδιαίτερα με εμβόλια με ζώντες ιούς, μετά από τη θεραπεία με Zevalin. Λόγω του πιθανού κινδύνου ανάπτυξης ιογενών λοιμώξεων, δεν συνιστάται η χορήγηση εμβολίων με ζώντες ιούς σε ασθενείς που έχουν λάβει πρόσφατα Zevalin (βλ. παράγραφο 4.5). Πρέπει να ληφθεί υπόψη η δύναμη περιορισμένη ικανότητα πρόκλησης πρωτογενούς ή αναμνηστικής χυμικής απόκρισης σε οποιοδήποτε εμβόλιο μετά από τη θεραπεία με Zevalin.

- *Μη Hodgkin λέμφωμα (NHL) με εμπλοκή του ΚΝΣ*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με λέμφωμα του ΚΝΣ, καθώς αυτοί οι ασθενείς δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες. Η χρήση του Zevalin συνεπώς δεν συνιστάται σε ασθενείς με μη Hodgkin λέμφωμα (NHL) με εμπλοκή του ΚΝΣ.

- *Εξαγγείωση*

Απαιτείται στενή παρακολούθηση για σημεία εξαγγείωσης κατά τη διάρκεια της ένεσης του Zevalin, ώστε να αποφευχθεί βλάβη ιστού σχετιζόμενη με ακτινοβολία. Σε περίπτωση εμφάνισης οποιωνδήποτε σημείων ή συμπτωμάτων εξαγγείωσης, η έγχυση πρέπει να τερματιστεί αμέσως και να αρχίσει ξανά σε άλλη φλέβα.

- *Δευτερογενείς κακοήθειες*

Η χρήση του Zevalin έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο δευτερογενείς κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένης οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας (AML) και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS), (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

- *Έκδοχα*

Το τελικό ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] διάλυμα Zevalin περιέχει μέχρι 28 mg νατρίου ανά δόση, ανάλογα με τη συγκέντρωση ραδιενέργειας. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν υπάρχουν γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες όπως G-CSF για 3 εβδομάδες πριν από τη χορήγηση του Zevalin, όπως επίσης και 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Σε μια κλινική δοκιμή στην οποία το Zevalin χορηγήθηκε ως αγωγή σταθεροποίησης μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα σοβαρής και παρατεταμένης ουδετεροπενίας και θρομβοκυτταροπενίας σε ασθενείς που είχαν λάβει Zevalin εντός 4 μηνών μετά από χημειοθεραπεία συνδυασμού fludarabine με mitoxantrone ή/και κυκλοφωσφamide, σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε οποιαδήποτε άλλη χημειοθεραπεία. Συνεπώς, ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας μπορεί να είναι αυξημένος όταν το

Zevalin χορηγείται σε σύντομο χρονικό διάστημα (< 4 μήνες) μετά από αγωγές που περιλαμβάνουν fludarabine (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Δεν έχουν μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ανοσοποίησης με οποιοδήποτε εμβόλιο, ιδιαίτερα με εμβόλια με ζώντες ιούς, μετά από τη θεραπεία με Zevalin (βλ. επίσης παράγραφο 'Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση').

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### ***Εγκυμοσύνη***

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το ibritumomab tiuxetan. Επειδή οι IgG είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακούντα, και λόγω του σημαντικού κινδύνου που σχετίζεται με την ακτινοβολία, το Zevalin αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας στις γυναίκες.

Κάθε γυναίκα που δεν έχει εμφανίσει έμμηνο ρύση πρέπει να θεωρείται έγκυος, μέχρι να αποδειχθεί το αντίθετο και πρέπει να εξετάζεται η χρήση εναλλακτικών θεραπειών, οι οποίες δεν περιλαμβάνουν ιονίζουσα ακτινοβολία.

Τόσο οι γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν όσο και οι άντρες, θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zevalin καθώς και για έως 12 μήνες μετά από αυτήν.

##### ***Θηλασμός***

Παρόλο που δεν είναι γνωστό εάν το ibritumomab tiuxetan απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, οι μητρικές IgG είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Επομένως, οι γυναίκες πρέπει να διακόπτουν το θηλασμό, λόγω της άγνωστης δυνατότητας απορρόφησης και ανοσοκαταστολής στο βρέφος. Το Zevalin πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από προ-θεραπεία με rituximab κατά τη διάρκεια της οποίας δεν συνιστάται ο θηλασμός και για 12 μήνες μετά από αυτήν (παρακαλούμε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του rituximab για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη χρήση του).

##### ***Γονιμότητα***

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας για τον προσδιορισμό των επιδράσεων του Zevalin στη γονιμότητα στους άνδρες ή στις γυναίκες. Υπάρχει ενδεχόμενος κίνδυνος πρόκλησης τοξικών επιδράσεων στις θηλυκές και αρσενικές γονάδες από την ιονίζουσα ακτινοβολία από το ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] Zevalin (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευτούν ότι η γονιμότητα μπορεί να επηρεασθεί και ότι οι άρρενες ασθενείς μπορεί να θέλουν να λάβουν υπόψη την κρυσταλλοποίηση σπέρματος.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Zevalin θα μπορούσε να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, καθώς έχει αναφερθεί η ζάλη ως συνήθης ανεπιθύμητη ενέργεια.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία συνδέεται με πρόκληση καρκίνου και πιθανότητα ανάπτυξης κληρονομικών ανωμαλιών. Σε κάθε περίπτωση, είναι απαραίτητο να διασφαλιστεί ότι οι κίνδυνοι από την ακτινοβολία είναι μικρότεροι από ότι οι κίνδυνοι από την ίδια τη νόσο.

Δεδομένου ότι το Zevalin χρησιμοποιείται μετά από προ-θεραπεία με rituximab (για λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 4.2), βλ. επίσης τις πληροφορίες συνταγογράφησης του rituximab.

Το γενικό προφίλ ασφαλείας του Zevalin μετά από προ-θεραπεία με rituximab βασίζεται σε δεδομένα από 349 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθιστάμενο στη θεραπεία, χαμηλού βαθμού, λεμφοζιδιακό ή εξ εξαλλαγμένων Β κυττάρων μη Hodgkin λέμφωμα, που μελετήθηκαν σε πέντε κλινικές δοκιμές, από

δεδομένα από μια μελέτη με 204 ασθενείς που λάμβαναν Zevalin ως αγωγή σταθεροποίησης μετά από την ύφεση από αρχική θεραπεία πρώτης γραμμής, καθώς και από την μετεγκριτική επιτήρηση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν Zevalin μετά από προ-θεραπεία με rituximab είναι θρομβοκυτταροπενία, λευκοκυτταροπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, λοιμώξεις, πυρεξία, ναυτία, αδυναμία, ρίγη, πετέχειες, και κόπωση.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν Zevalin μετά από προ-θεραπεία με rituximab είναι:

- Σοβαρές και παρατεταμένες κυτταροπενίες (βλ. επίσης ‘Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση’)
- Λοιμώξεις
- Αιμορραγία κατά τη θρομβοκυτταροπενική περίοδο
- Σοβαρές βλεννογονοδερματικές αντιδράσεις (βλ. επίσης ‘Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση’)
- Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο / οξεία μυελοειδής λευχαιμία

Μοιραία έκβαση έχει αναφερθεί για καθεμία από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές οι αναφορές προέρχονται είτε από τις κλινικές δοκιμές είτε από την μετεγκριτική εμπειρία.

- Λοίμωξη
- Σηψαιμία
- Πνευμονία
- Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο / οξεία μυελοειδής λευχαιμία
- Αναιμία
- Πανκυτταροπενία
- Αιμορραγία κατά τη θρομβοκυτταροπενική περίοδο
- Ενδοκρανιακή αιμορραγία κατά τη θρομβοκυτταροπενική περίοδο
- Βλεννογονοδερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες θεωρήθηκαν ότι είναι τουλάχιστον δυνάμει σχετιζόμενες με το Zevalin μετά από προ-θεραπεία με rituximab παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε 349 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθιστάμενο στη θεραπεία, χαμηλού βαθμού, λεμφοζιδιακό ή εξ εξαλλαγμένων Β κυττάρων μη Hodgkin λέμφωμα, που μελετήθηκαν σε 5 κλινικές δοκιμές. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επισημαίνονται με \*\* παρατηρήθηκαν στη μελέτη με 204 ασθενείς που έλαβαν Zevalin ως θεραπεία σταθεροποίησης μετά από την ύφεση από αρχική θεραπεία πρώτης γραμμής όπου ενδεικνυόταν. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν μόνο κατά την μετεγκριτική επιτήρηση, και για τις οποίες δεν ήταν δυνατή η εκτίμηση της συχνότητας, παρατίθενται υπό τον τίτλο “μη γνωστές”.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω είναι ταξινομημένες σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία οργάνου συστήματος (MedDRA).

Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης καθορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: (πολύ συχνές  $\geq 1/10$ , συχνές  $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ , όχι συχνές  $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ , σπάνιες:  $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ , πολύ σπάνιες:  $< 1/10.000$ ).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.



Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής επιτήρησης σε ασθενείς υπό θεραπεία με Zevalin μετά από προ-θεραπεία με rituximab

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη*	Σηψαιμία*, Πνευμονία*, Λοίμωξη του ουροποιητικού, Στοματική καντιντίαση			
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Πόνος στον όγκο, Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελοειδής λευχαιμία*, **		Μηνιγγίωμα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυτταροπενία, Λευκοκυτταροπενία, Ουδετεροπενία, Αναμία*	Εμπύρετη ουδετεροπενία, Πανκυτταροπενία*, Λεμφοκυτταροπενία,			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αντίδραση υπερευαισθησίας			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος, Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη, Κεφαλαλγία			
Καρδιακές διαταραχές			Ταχυκαρδία		
Αγγειακές διαταραχές	Πετέχειες**	Αιμορραγία κατά τη θρομβοκυτταροπενική περίοδο* Υπέρταση** Υπόταση**		Ενδοκρανιακή αιμορραγία κατά τη θρομβοκυτταροπενική περίοδο*	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας, Ρινίτιδα			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Έμετος, Κοιλιακό άλγος, Διάρροια, Δυσπεψία, Ερεθισμός του λάρυγγα, Δυσκοιλιότητα			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Αμηνόρροια**			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός			Βλεννογονοδερματική αντίδραση (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson)*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία, Μυαλγία, Άλγος στην πλάτη,			

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
		Άλγος στον αυχένα			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αδυναμία, Πυρεξία, Ρίγη Κόπωση**	Άλγος, Γριππώδη συμπτώματα, Αδιαθεσία, Περιφερικό οίδημα, Αυξημένη εφίδρωση			Εξαγγείωση με επακόλουθες αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, Βλάβη στον ιστό που περιβάλλει το λέμφωμα και επιπλοκές λόγω οιδήματος του λεμφώματος
* Παρατηρήθηκε μοιραία έκβαση					
** Παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με 204 ασθενείς που λάμβαναν Zevalin ως αγωγή σταθεροποίησης μετά από την ύφεση από αρχική θεραπεία πρώτης γραμμής					

Χρησιμοποιείται ο καταλληλότερος όρος MedDRA για την περιγραφή μιας συγκεκριμένης ενέργειας και τα συνώνυμά του και οι σχετικές καταστάσεις.

- Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος  
Έχει παρατηρηθεί πολύ συχνά αιματολογική τοξικότητα σε κλινικές δοκιμές και είναι δοσοπεριοριστική (βλ. επίσης παράγραφο ‘Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση’)  
Ο διάμεσος χρόνος έως τις ελάχιστες τιμές των αιμοπεταλίων και των κοκκιοκυττάρων ήταν περίπου 60 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε κλινικές δοκιμές με την ένδειξη του υποτροπιάζοντος ή ανθιστάμενου στη θεραπεία NHL, έχει αναφερθεί θρομβοκυτταροπενία 3ου ή 4ου βαθμού με διάμεσους χρόνους έως την ανάκαμψη μεταξύ 13 και 21 ημερών και ουδετεροπενία 3ου ή 4ου βαθμού με διάμεσους χρόνους έως την ανάκαμψη μεταξύ 8 και 14 ημερών. Μετά το Zevalin ως αγωγή σταθεροποίησης μετά από την ύφεση από αρχική θεραπεία πρώτης γραμμής, οι διάμεσοι χρόνοι έως την ανάκαμψη ήταν 20 ημέρες και 35 ημέρες για θρομβοκυτταροπενία 3ου ή 4ου βαθμού, και 20 ημέρες και 28 ημέρες για ουδετεροπενία 3ου ή 4ου βαθμού.
- Λοιμώξεις και παρασιτώσεις
  - Δεδομένα από 349 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθιστάμενο στη θεραπεία, χαμηλού βαθμού, λεμφοζιδιακό λέμφωμα ή εξ εξαλλαγμένων Β κυττάρων μη Hodgkin λέμφωμα, που μελετήθηκαν σε πέντε κλινικές δοκιμές:  
Κατά τη διάρκεια των πρώτων 13 εβδομάδων μετά τη θεραπεία με Zevalin, οι ασθενείς πολύ συχνά εμφάνισαν λοιμώξεις. Η αναφορά λοιμώξεων 3ου και 4ου βαθμού ήταν συχνή. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν συνήθης η εμφάνιση λοιμώξεων. Από αυτές, οι λοιμώξεις 3ου βαθμού ήταν συχνές, ενώ οι 4ου βαθμού ήταν όχι συχνές.
  - Δεδομένα από 204 ασθενείς που έλαβαν Zevalin ως θεραπεία σταθεροποίησης μετά από την ύφεση από αρχική θεραπεία πρώτης γραμμής:  
Λοιμώξεις παρατηρήθηκαν πολύ συχνά.  
Οι λοιμώξεις μπορεί να είναι βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης λανθανόντων ιών.
- Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης  
Ελήφθησαν μεμονωμένες αναφορές εξαγγείωσης με επακόλουθη αντίδραση στο σημείο της έγχυσης, όπως δερματίτιδα, απολέπιση και εξέλκωση του σημείου.  
Ακτινοβολία σχετιζόμενη με το Zevalin μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον ιστό που περιβάλλει το λέμφωμα και επιπλοκές λόγω οιδήματος του λεμφώματος
- Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Δεδομένα από 349 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθιστάμενο στη θεραπεία, χαμηλού βαθμού, λεμφοζιδιακό ή εξ εξαλλαγμένων Β κυττάρων μη Hodgkin λέμφωμα, που μελετήθηκαν σε πέντε κλινικές δοκιμές:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μετά τη χορήγηση Zevalin παρατηρούνται συχνά. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (3ου/4ου βαθμού) συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας παρουσιάζονται σε λιγότερο από 1% των ασθενών (βλ. επίσης παράγραφο 'Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση').

- Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)
  - Δευτεροπαθείς κακοήθειες

#### Υποτροπιάζον ή ανθιστάμενο στη θεραπεία NHL:

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS)/ οξεία μυελοειδής λευχαιμία (AML) αναφέρθηκε σε έντεκα από 211 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθιστάμενο στη θεραπεία NHL, που εκχωρήθηκαν σε θεραπεία με Zevalin σε τέσσερις μελέτες.

#### Θεραπεία σταθεροποίησης:

Από την τελική ανάλυση σε περίπου 7,5 έτη μιας μελέτης που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αγωγής σταθεροποίησης με Zevalin σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου λεμφοζιδιακό λέμφωμα ανταποκρινόμενους στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής (Μελέτη 4, Παράγραφος 5.1) των 204 ασθενών που έλαβαν Y-90 Zevalin μετά από πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία, 26 (12,7%) ασθενείς στο σκέλος του Zevalin ανέπτυξαν μια δεύτερη πρωτοπαθή κακοήθεια σε σύγκριση με 14 (6,8%) ασθενείς στο σκέλος ελέγχου. Επτά ασθενείς (3,4%, 7/204) διαγνώστηκαν με MDS/AML μετά από τη λήψη Zevalin, σε σύγκριση με έναν ασθενή (0,5%, 1/205) στο σκέλος ελέγχου, με διάμεση παρακολούθηση 7,3 ετών. Οι θάνατοι λόγω δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας περιέλαβαν 8 (3,9%) ασθενείς στο σκέλος του Zevalin σε σύγκριση με 3 (1,5%) ασθενείς στο σκέλος ελέγχου. Οι θάνατοι λόγω MDS/AML περιελάμβαναν πέντε (2,5%) ασθενείς στο σκέλος του Zevalin σε σύγκριση με κανέναν ασθενή στο σκέλος ελέγχου.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης δευτεροπαθούς μυελοδυσπλασίας ή λευχαιμίας μετά από θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες είναι καλά γνωστός.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε κλινικές δοκιμές έχουν χορηγηθεί δόσεις μέχρι και 19,2 MBq/kg Zevalin. Παρατηρήθηκε η αναμενόμενη αιματολογική τοξικότητα, η οποία περιελάμβανε 3ο ή 4ο βαθμό. Οι ασθενείς ανέκαμψαν από αυτά τα σημεία τοξικότητας και οι υπερδοσολογίες δεν συσχετίστηκαν με σοβαρή ή θανατηφόρα έκβαση.

Δεν υπάρχει κανένα γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία από ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] Zevalin. Η θεραπεία αποτελείται από διακοπή του φαρμάκου και υποστηρικτική θεραπεία, η οποία ενδέχεται να περιλαμβάνει αυξητικούς παράγοντες. Εάν υπάρχει διαθέσιμη, θα πρέπει να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία αυτόλογων βλαστικών κυττάρων για την αντιμετώπιση της αιματολογικής τοξικότητας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διάφορα θεραπευτικά ραδιοφάρμακα, κωδικός ATC: V10XX02

### Μηχανισμός δράσης

Το ibrutinomab tiuxetan είναι ένα ανασυνδυασμένο κάπα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG<sub>1</sub> ποντικών, ειδικό για το αντιγόνο CD20 των B κυττάρων. Το ibrutinomab tiuxetan έχει ως στόχο το αντιγόνο CD20, το οποίο βρίσκεται στην επιφάνεια κακώθων και φυσιολογικών B λεμφοκυττάρων. Κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης των B κυττάρων, το CD20 εκφράζεται πρώτα στο μέσο στάδιο των B λεμφοβλαστών (προ-B-κύτταρο) και χάνεται κατά τη διάρκεια του τελικού σταδίου της ωρίμανσης των B κυττάρων σε πλασματοκύτταρα. Δεν αποβάλλεται από την επιφάνεια των κυττάρων και δεν εσωτερικεύεται κατά τη δέσμευση του αντισώματος..

Το ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] ibrutinomab tiuxetan δεσμεύεται ειδικά στα B-κύτταρα που εκφράζουν το CD20, συμπεριλαμβανομένων των κακώθων κυττάρων. Το ισότοπο <sup>90</sup>Y είναι ένας καθαρός β-εκπομπός και έχει μέσο μήκος διαδρομής περίπου 5 mm. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ικανότητα θανάτωσης τόσο των κυττάρων-στόχων όσο και των γειτονικών κυττάρων.

Το συνεξυγμένο αντίσωμα έχει φαινομενική σταθερά χημικής συγγένειας για το αντιγόνο CD20 περίπου 17 nM. Το σχήμα δέσμευσης είναι πολύ περιορισμένο χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με άλλα λευκοκύτταρα ή με άλλους τύπους ανθρώπινου ιστού.

Η προ-θεραπεία με rituximab είναι απαραίτητη για να εκκαθαριστούν τα κυκλοφορούντα B κύτταρα, επιτρέποντας στο ibrutinomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y] να απελευθερώσει ακτινοβολία πιο ειδικά στα B κύτταρα λεμφώματος. Το rituximab χορηγείται σε μειωμένη δόση σε σύγκριση με την εγκεκριμένη μονοθεραπεία.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η θεραπεία με ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] Zevalin οδηγεί επίσης στην εξάντληση των φυσιολογικών CD20+ B-κυττάρων. Η φαρμακοδυναμική ανάλυση έδειξε ότι αυτό ήταν μια προσωρινή επίδραση. Η ανάκαμψη των φυσιολογικών B-κυττάρων άρχισε εντός 6 μηνών και οι διάμεσες τιμές των καταμετρήσεων των B-κυττάρων ήταν εντός του πεδίου φυσιολογικών τιμών μέσα σε 9 μήνες μετά τη θεραπεία.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος με Zevalin αξιολογήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες που περιελάμβαναν συνολικά 197 άτομα. Το θεραπευτικό σχήμα με Zevalin χορηγήθηκε σε δύο βήματα (δείτε 4.2). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ενός διαφοροποιημένου θεραπευτικού σχήματος με Zevalin που χρησιμοποιούσε μειωμένη δόση ibrutinomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y] ορίστηκε στη συνέχεια σε μια τρίτη μελέτη που περιελάμβανε συνολικά 30 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ήπια θροβοκυτταροπενία (αριθμός αιμοπεταλίων 100.000 έως 149.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>).

Η μελέτη 1 ήταν μελέτη ενός σκέλους που περιελάμβανε 54 ασθενείς με υποτροπιάζον λεμφοζιδιακό λέμφωμα ανθιστάμενο στη θεραπεία με rituximab. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ανθιστάμενοι στη θεραπεία αν η τελευταία προηγούμενη θεραπεία τους με rituximab δεν είχε ως αποτέλεσμα πλήρη ή μερική ανταπόκριση ή αν ο χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου (TTP) ήταν < 6 μήνες. Ο πρωτεύων τελικός στόχος αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το ποσοστό ολικής ανταπόκρισης (ORR) με χρήση των Διεθνών Εργαστηριακών Κριτηρίων Ανταπόκρισης (IWRC). Οι δευτερεύοντες τελικοί στόχοι αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν το χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (TTP) και τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DR). Σε μία δευτερεύουσα ανάλυση που συνέκρινε την αντικειμενική ανταπόκριση στο θεραπευτικό σχήμα με Zevalin με εκείνη που παρατηρήθηκε με την πιο πρόσφατη θεραπεία με rituximab, η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης μετά το θεραπευτικό σχήμα με Zevalin ήταν 6 έναντι 4 μηνών. Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τα στοιχεία αποτελεσματικότητας από τη μελέτη αυτή.

Η μελέτη 2 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη που συνέκρινε το θεραπευτικό σχήμα με Zevalin έναντι της θεραπείας με rituximab. Η δοκιμή έγινε σε 143 πρωτοθεραπευόμενους με rituximab ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθιστάμενο στη θεραπεία, χαμηλού βαθμού ή λεμφοζιδιακό μη Hodgkin λέμφωμα (NHL) ή NHL εξ εξαλλαγμένων Β κυττάρων. Συνολικά 73 ασθενείς έλαβαν το θεραπευτικό σχήμα με Zevalin και 70 ασθενείς έλαβαν rituximab υπό μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης στα 375 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως επί 4 δόσεις. Ο πρωτεύων τελικός στόχος αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν να προσδιορίσει το ORR με χρήση των IWRC (δείτε Πίνακα 2). Το ORR ήταν κατά πολύ υψηλότερο (80% έναντι 56%, p = 0,002) για ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το θεραπευτικό σχήμα με Zevalin. Οι δευτερεύοντες τελικοί στόχοι, η διάρκεια της ανταπόκρισης και ο χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου δε διέφεραν ιδιαίτερα μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών.

**Πίνακας 2.**

**Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθιστάμενο στη θεραπεία, χαμηλού βαθμού ή λεμφοζιδιακό μη Hodgkin λέμφωμα (NHL) ή NHL εξ εξαλλαγμένων Β κυττάρων**

	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
	Θεραπευτικό σχήμα με Zevalin N = 54	Θεραπευτικό σχήμα με Zevalin N = 73	Rituximab N = 70	
Ποσοστό ολικής ανταπόκρισης (%)	74	80	56	
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (%)	15	30	16	
Ποσοστό CRu <sup>2</sup> (%)	0	4	4	
Μέση DR <sup>3,4</sup> (Μήνες) [Πεδίο τιμών <sup>5</sup> ]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]	
Μέσος TTP <sup>3,6</sup> (Μήνες) [Πεδίο τιμών <sup>5</sup> ]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]	

<sup>1</sup>IWRC: Διεθνή Εργαστηριακά Κριτήρια Ανταπόκρισης

<sup>2</sup>CRu: Μη επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση

<sup>3</sup>Υπολογίστηκε με το παρατηρηθέν πεδίο τιμών.

<sup>4</sup>Διάρκεια της ανταπόκρισης: διάστημα από την έναρξη της ανταπόκρισης μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

<sup>5</sup>“+” υποδηλώνει συνεχιζόμενη ανταπόκριση.

<sup>6</sup>Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου: διάστημα από την πρώτη έγχυση μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Η μελέτη 3 ήταν μία μελέτη ενός σκέλους που περιελάμβανε 30 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθιστάμενο στη θεραπεία με rituximab, χαμηλού βαθμού, λεμφοζιδιακό NHL ή NHL εξ εξαλλαγμένων Β κυττάρων, οι οποίοι είχαν ήπια θρομβοκυτταροπενία (αριθμός αιμοπεταλίων 100.000 έως 149.000 ανά mm<sup>3</sup>). Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με διήθηση του μυελού των οστών από κύτταρα με λέμφωμα σε έκταση ≥ 25% ή/και μειωμένο απόθεμα μυελού των οστών. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ότι είχαν μειωμένο απόθεμα μυελού των οστών εάν συνέτρεχε οποιαδήποτε από τις εξής καταστάσεις: προηγούμενη θεραπεία μυελο-εκτομής με υποστηρικτική θεραπεία βλαστικών κυττάρων, προηγούμενη ακτινοβολία εξωτερικής δέσμης σε έκταση > 25% του ενεργού μυελού των οστών, αριθμό αιμοπεταλίων <100.000 ανά mm<sup>3</sup> ή αριθμό ουδετεροφίλων <1.500 ανά mm<sup>3</sup>. Στη μελέτη αυτή, χρησιμοποιήθηκε μια τροποποίηση του θεραπευτικού σχήματος με Zevalin με χαμηλότερη ενέργεια ραδιοσημασμένου με [<sup>90</sup>Y] Zevalin ανά βάρος σώματος (11 MBq/kg). Παρατηρήθηκαν αντικειμενικές, διαρκείς κλινικές ανταποκρίσεις [67% ORR (95% CI: 48-85%), 11,8 μήνες μέση DR (πεδίο τιμών: 4-17 μήνες)] και κατέληξαν σε μεγαλύτερη επίπτωση αιματολογικής τοξικότητας (δείτε 4.8) από ότι στις μελέτες 1 και 2.

Η μελέτη 4 διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αγωγής σταθεροποίησης με Zevalin σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου λεμφοζιδιακό λέμφωμα ανταποκρινόμενους στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Τα κύρια κριτήρια συμπερίληψης ήταν: CD20+ λεμφοζιδιακό λέμφωμα 1ου ή 2ου βαθμού, στάδιο III ή IV κατά τη διάγνωση, φυσιολογικοί αριθμοί περιφερικών αιμοσφαιρίων, < 25% εμπλοκή του μυελού των οστών, ηλικία  $\geq 18$  έτη, και πλήρης ανταπόκριση (CR/CRu) ή μερική ανταπόκριση (PR) μετά τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής καθοριζόμενη μέσω ιατρικής εξέτασης, αξονικής τομογραφίας (CT) και βιοψίας μυελού των οστών. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας επαγωγής, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε Zevalin (250 mg/m<sup>2</sup> rituximab κατά την ημέρα -7 και κατά την ημέρα 0 συνοδευόμενο κατά την ημέρα 0 από Zevalin 15 MBq/kg βάρους σώματος, μέγιστη δόση 1200MBq, [n=208]) είτε καμία περαιτέρω θεραπεία (ομάδα ελέγχου, n=206). Οι θεραπείες επαγωγής συμπεριέλαβαν CVP n=106, (όμοια με) CHOP n=188, συνδυασμούς fludarabine n=22, chlorambucil n=39 και χημειοθεραπεία με συνδυασμούς rituximab n=59. Η διάμεση επιβίωση χωρίς επιδείνωση (PFS) υπολογίστηκε σε διάμεση παρακολούθηση 2,9 ετών. Η PFS αυξήθηκε από 13,5 μήνες (ομάδα ελέγχου) σε 37 μήνες (Zevalin: p<0,0001, HR 0,465). Για υποομάδες ασθενών σε PR ή CR μετά την επαγωγή, η PFS ήταν 6,3 έναντι 29,7 μηνών (p<0,0001, HR 0,304) και 29,9 έναντι 54,6 μηνών (p=0,015, HR 0,613), αντίστοιχα. Μετά τη σταθεροποίηση με Zevalin, 77% των ασθενών σε PR μετά τη θεραπεία επαγωγής μετατράπηκαν σε CR. Ασθενείς των οποίων η κατάσταση ανταπόκρισης άλλαξε μετά το Zevalin από PR σε CR έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερο διάμεσο χρόνο επιβίωσης χωρίς επιδείνωση (986 ημέρες) σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που παρέμειναν σε PR (διάμεσος χρόνος επιβίωσης χωρίς επιδείνωση 460 ημέρες, p=0,0004). Συνολικά, 87% των ασθενών ήταν σε CR(u), 76% σε CR και 11% σε CRu.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε ασθενείς στους οποίους έγιναν ενδοφλέβιες εγχύσεις 250 mg/m<sup>2</sup> rituximab και στη συνέχεια ενδοφλέβιες ενέσεις 15 MBq/kg ραδιοσημασμένου με [<sup>90</sup>Y] Zevalin, ο διάμεσος του χρόνου αποτελεσματικής ημιζωής στον ορό του ibritumomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y] ήταν 28 ώρες.

Καθώς το <sup>90</sup>Y σχηματίζει σταθερό σύμπλοκο με το ibritumomab tiuxetan, η βιοκατανομή της ραδιοσημάνσης ακολουθεί τη βιοκατανομή του αντισώματος. Η ακτινοβολία από τα εκπεμπόμενα βήτα σωματίδια από το <sup>90</sup>Y επέρχεται σε ακτίνα 5 mm γύρω από το ισότοπο.

Σε κλινικές μελέτες, το ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] Zevalin μετά από προ-θεραπεία με rituximab έχει ως αποτέλεσμα σημαντική δόση ακτινοβολίας στους όρχεις. Η δόση ακτινοβολίας στις ωθήκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Υπάρχει ενδεχόμενος κίνδυνος πρόκλησης τοξικών επιδράσεων στις αρσενικές και θηλυκές γονάδες από το ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] Zevalin μετά από προ-θεραπεία με rituximab (δείτε τις ενότητες 4.4 και 4.6).

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Οι υπολογισμοί για τη δόση ακτινοβολίας στους ανθρώπους, οι οποίοι προέρχονται από μελέτες βιοκατανομής σε ποντικούς με ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] ή με [<sup>111</sup>In] ibritumomab tiuxetan προέβλεπαν αποδεκτή ακτινοβολία στους φυσιολογικούς ανθρώπινους ιστούς με περιορισμένα επίπεδα ακτινοβολίας στον σκελετό και στο μυελό των οστών. Ο συνδέτης χηλικός παράγοντας tiuxetan σχηματίζει ένα σταθερό σύμπλοκο με τα ραδιοϊσότοπα ύτριο-90 και ίνδιο-111 και αναμένεται μόνο αμελητέα αποδόμηση οφειλόμενη σε ραδιόλυση.

Οι μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενης δόσης της μη ραδιενεργής ένωσης σε κυνοπιθήκους δεν υποδεικνύουν κανένα άλλο κίνδυνο εκτός από την αναμενόμενη εξάντληση του πληθυσμού των B κυττάρων που προκύπτει από τη χρήση της μονοθεραπείας με ibritumomab tiuxetan ή σε συνδυασμό με το rituximab. Δεν έχουν διενεργηθεί ακόμα μελέτες σχετικά με την τοξικότητα στην αναπαραγωγή ή στην ανάπτυξη των εμβρύων.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σχετικά με ενδεχόμενη μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο δράση του Zevalin. Λόγω της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία που προέρχεται από την ραδιοσήμανση, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος μεταλλαξιογόνων και καρκινογόνων επιδράσεων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Φιαλίδιο Ibritumomab tiuxetan:*

Χλωριούχο νάτριο  
Ενέσιμο ύδωρ

*Φιαλίδιο οξικού νατρίου:*

Οξικό νάτριο  
Ενέσιμο ύδωρ

*Φιαλίδιο ρυθμιστικού διαλύματος:*

Διβασικό δωδεκαϋδρικό φωσφορικό νάτριο  
Διάλυμα ανθρώπινης λευκοματίνης  
Υδροχλωρικό οξύ, αραιωμένο (για ρύθμιση του pH)  
Πεντετικό οξύ  
Χλωριούχο κάλιο  
Δισόξινο φωσφορικό κάλιο  
Χλωριούχο νάτριο  
Υδροξείδιο του νατρίου  
Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φάρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 12.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του Zevalin και των συσκευών έγχυσης.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

66 μήνες.

Μετά τη ραδιοσήμανση, συνιστάται άμεση χρήση. Έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 8 ώρες στους 2° C - 8° C και προστατευμένο από το φως.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως.

Η φύλαξη των ραδιοφαρμάκων θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς για ραδιενεργά υλικά.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ραδιοσημασμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Zevalin παρέχεται ως τυποποιημένη συσκευασία για την παρασκευή ραδιοσημασμένου με ύτριο-90 (<sup>90</sup>Y) ibritumomab tiuxetan.

Το Zevalin περιέχει 1 από τα ακόλουθα:

*Φιαλίδιο ibritumomab tiuxetan*: φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με πώμα εισχώρησης (βρωμοβουτυλικό καουτσούκ με επένδυση από Teflon) που περιέχει 2 ml διαλύματος.

*Φιαλίδιο οξικού νατρίου*: φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με πώμα εισχώρησης (βρωμοβουτυλικό καουτσούκ με επένδυση από Teflon) που περιέχει 2 ml διαλύματος.

*Φιαλίδιο ρυθμιστικού διαλύματος*: φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με πώμα εισχώρησης (βρωμοβουτυλικό καουτσούκ με επένδυση από Teflon) που περιέχει 10 ml διαλύματος.

*Φιαλίδιο για την αντίδραση*: φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με πώμα από εισχώρησης (βρωμοβουτυλικό καουτσούκ με επένδυση από Teflon).

Μέγεθος πακέτου 1 τυποποιημένης συσκευασίας (kit).

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

### Γενική προειδοποίηση

Τα ραδιοφάρμακα θα πρέπει να παραλαμβάνονται, να χρησιμοποιούνται και να χορηγούνται αποκλειστικά από εξουσιοδοτημένα άτομα σε καθορισμένους κλινικούς χώρους. Η παραλαβή, η φύλαξη, η χρήση, η μεταφορά και η απόρριψή τους υπόκεινται στους κανονισμούς και/ή τις κατάλληλες άδειες του αρμόδιου επίσημου οργανισμού.

Τα ραδιοφάρμακα θα πρέπει να παρασκευάζονται με τρόπο που να ικανοποιεί τόσο τις απαιτήσεις για την ασφάλεια από την ακτινοβολία όσο και τις απαιτήσεις για την ποιότητα των φαρμάκων. Θα πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες άσηπτες προφυλάξεις.

Το περιεχόμενο της τυποποιημένης συσκευασίας προορίζεται μόνο για χρήση στην παρασκευή ραδιοσημασμένου με ύττριο-90 ibritumomab tiuxetan και δεν προορίζεται για απευθείας χορήγηση στον ασθενή χωρίς να προηγηθεί η διαδικασία παρασκευής.

Για οδηγίες σχετικά με την επί τόπου παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 12.

Εάν σε οποιαδήποτε στιγμή κατά την παρασκευή αυτού του προϊόντος η ακεραιότητα των περιεκτών υποστεί βλάβη αυτοί δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Οι διαδικασίες χορήγησης θα πρέπει να γίνονται με τρόπο που να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μόλυνσης του φαρμακευτικού προϊόντος και η έκθεση σε ακτινοβολία των χειριστών. Είναι υποχρεωτική η επαρκής θωράκιση.

Το περιεχόμενο της τυποποιημένης συσκευασίας πριν από την επί τόπου παρασκευή δεν είναι ραδιενεργό. Ωστόσο, αφού προστεθεί το ύττριο-90, πρέπει να διατηρείται επαρκής θωράκιση του τελικού παρασκευάσματος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Τα μολυσμένα υλικά πρέπει να απορρίπτονται ως ραδιενεργά απόβλητα μέσω της προκαθορισμένης οδού.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**



## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιανουαρίου 2004

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Ιανουαρίου 2009

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

## 11. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Το ύτριο-90 διασπάται από την εκπομπή των υψηλής ενέργειας βήτα σωματιδίων, με φυσικό χρόνο ημιζωής 64,1 ωρών (2,67 ημερών). Το προϊόν της ραδιενεργούς διάσπασης είναι το σταθερό ζιρκόνιο-90. Το βάθος εισχώρησης της εκπομπής βήτα ( $\chi_{90}$ ) από το ύτριο-90 στον ιστό είναι 5 mm.

Έγιναν αναλύσεις υπολογισμού της δόσης απορροφούμενης ακτινοβολίας χρησιμοποιώντας ποσοτική απεικόνιση μετά από χορήγηση του ραδιοσημασμένου με [ $^{111}\text{In}$ ] Zevalin (που εκπέμπει ακτινοβολία γάμμα), αιμοληψία και επεξεργασία των αποτελεσμάτων με το πρόγραμμα λογισμικού MIRDose3. Η δόση της απεικόνισης για το ραδιοσημασμένο με [ $^{111}\text{In}$ ] Zevalin χορηγούνταν πάντοτε αμέσως μετά από μία έγχυση 250 mg/m<sup>2</sup> rituximab, ώστε να εξαντληθούν τα περιφερικά κύτταρα CD20+ και να βελτιστοποιηθεί η βιοκατανομή. Μετά από τη χορήγηση του ραδιοσημασμένου με [ $^{111}\text{In}$ ] Zevalin, ελήφθησαν τόσο πρόσθιες όσο και οπίσθιες απεικονίσεις με ολοσωματικά σπινθηρογραφήματα για έως και οκτώ διαφορετικές χρονικές στιγμές. Έγιναν επίσης αιμοληψίες για έως και οκτώ διαφορετικές χρονικές στιγμές, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό των χρόνων παραμονής στον ερυθρό μυελό.

Με βάση μελέτες δοσιμετρίας με ραδιοσημασμένο με [ $^{111}\text{In}$ ] Zevalin, η υπολογιζόμενη δοσιμετρία ακτινοβολίας για επιμέρους όργανα μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένου με [ $^{90}\text{Y}$ ] Zevalin σε ενέργειες 15 MBq/kg και 11 MBq/kg, υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry) (Πίνακας 3). Οι υπολογιζόμενες δόσεις της απορροφούμενης ακτινοβολίας στα φυσιολογικά όργανα ήταν αρκετά χαμηλότερες από τα αναγνωρισμένα ανώτερα όρια ασφάλειας. Τα εξατομικευμένα για κάθε ασθενή αποτελέσματα της δοσιμετρίας δεν προδικάζουν την τοξικότητα από το ραδιοσημασμένο με [ $^{90}\text{Y}$ ] Zevalin.

Πίνακας 3.

Υπολογιζόμενες δόσεις απορροφούμενης ακτινοβολίας από το ραδιοσημασμένο με [<sup>90</sup>Y] Zevalin

Όργανο	Ραδιοσημασμένο με [ <sup>90</sup> Y] Zevalin mGy/MBq	
	Διάμεσος	Πεδίο τιμών
Σπλήνας <sup>1</sup>	9,4	1,8 - 20,0
Ήπαρ <sup>1</sup>	4,8	2,9 - 8,1
Τοίχωμα κάτω παχέος εντέρου <sup>1</sup>	4,7	3,1 - 8,2
Τοίχωμα άνω παχέος εντέρου <sup>1</sup>	3,6	2,0 - 6,7
Καρδιακό τοίχωμα <sup>1</sup>	2,9	1,5 - 3,2
Πνεύμονες <sup>1</sup>	2,0	1,2 - 3,4
Όρχεις <sup>1</sup>	1,5	1,0 - 4,3
Λεπτό έντερο <sup>1</sup>	1,4	0,8 - 2,1
Ερυθρός μυελός <sup>2</sup>	1,3	0,6 - 1,8
Τοίχωμα ουροδόχου κύστης <sup>3</sup>	0,9	0,7 - 1,3
Οστικές επιφάνειες <sup>2</sup>	0,9	0,5 - 1,2
Ωοθήκες <sup>3</sup>	0,4	0,3 - 0,5
Μήτρα <sup>3</sup>	0,4	0,3 - 0,5
Επινεφρίδια <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Εγκέφαλος <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Μαστοί <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Τοίχωμα χοληδόχου κύστης <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Μυς <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Πάγκρεας <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Δέρμα <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Στόμαχος <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Θύμος αδένας <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Θυρεοειδής <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Νεφροί <sup>1</sup>	0,1	0,0 - 0,3
Σύνολο σώματος <sup>3</sup>	0,5	0,4 - 0,7

<sup>1</sup> Περιοχή ενδιαφέροντος οργάνου

<sup>2</sup> Περιοχή ενδιαφέροντος ιερού οστού

<sup>3</sup> Περιοχή ενδιαφέροντος συνόλου σώματος

## 12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Διαβάστε καλά όλες τις οδηγίες πριν ξεκινήσετε τη διαδικασία παρασκευής.

Πρέπει να εφαρμόζονται η κατάλληλη άσηπτη τεχνική και οι προφυλάξεις χειρισμού ραδιενεργών υλικών.

Στην παρασκευή και κατά τη διάρκεια του προσδιορισμού της ραδιοχημικής καθαρότητας του ραδιοσημασμένου με [<sup>90</sup>Y] Zevalin, πρέπει να χρησιμοποιούνται αδιάβροχα γάντια.

Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις προστασίας από την ακτινοβολία σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς, διότι η χορήγηση των ραδιοφαρμάκων δημιουργεί κινδύνους για άλλα άτομα από την εξωτερική ακτινοβολία ή από τη μόλυνση με υπολείμματα ούρων, εμετού, κ.λπ.

### Χαρακτηριστικά του υττρίου-90

- Συνιστώνται τα παρακάτω ελάχιστα χαρακτηριστικά του υττρίου-90:

Συγκέντρωση ραδιενέργειας την ώρα της χρήσης	1,67 έως 3,34 GBq/ml
Ολική εξαγόμενη ενέργεια που μπορεί να αποδοθεί την ώρα της χρήσης	≥ 1,48 GBq που αντιστοιχούν σε 0,44 ml έως 0,89 ml διαλύματος υττρίου-90
Συγκέντρωση HCl	0,035-0,045 M
Ταυτοποίηση χλωριδίου	Θετική
Ταυτοποίηση υττρίου	Θετική
Ραδιοχημική καθαρότητα του διαλύματος του χλωριούχου υττρίου-90	≥ 95% του ελεύθερου ιοντικού υττρίου-90
Βακτηριακές ενδοτοξίνες	≤150 EU/ml
Στεριρότητα	Καμία ανάπτυξη
Ραδιονουκλιδική καθαρότητα του περιεχομένου σε στρόντιο-90	≤0,74 MBq στρόντιο-90 / 37 GBq υττρίου-90
Προσμίξεις μετάλλων Ολικά μέταλλα*	≤50 ppm
Μεμονωμένα μέταλλα*	≤10 ppm το καθένα

\* Τα μέταλλα που θα συμπεριληφθούν πρέπει να βασιστούν στην ειδική παραγωγική διαδικασία. Ο έλεγχος των μετάλλων αυτών μπορεί να επιτευχθεί είτε μέσω επικύρωσης της διαδικασίας είτε με τη δοκιμασία απελευθέρωσης.

- Επιπλέον έλεγχοι που μπορεί να απαιτηθούν για την εκτίμηση της καταλληλότητας:

#### **Διαδικασία ειδική για τις προσμίξεις**

Ολικός οργανικός άνθρακας (π.χ. οργανικές χηλικές ενώσεις)

Υπολείμματα της διαδικασίας (π.χ. αμμωνία, νιτρικά)

Ολικές προσμίξεις Α

Ολικές άλλες προσμίξεις Β (μη στρόντιο-90)

Ολικές προσμίξεις Γ

Κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού\*

Κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού\*

Κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού\*

Κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού\*

Κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού\*

\* Πρέπει να περιληφθεί ως δοκιμασία απελευθέρωσης ή να ελεγχθεί μέσω επικύρωσης της διαδικασίας, εάν είναι πάνω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού

#### **Οδηγίες για τη ραδιοσήμανση του Zevalin με ύττριο-90:**

Για την παρασκευή του ραδιοσημασμένου με [<sup>90</sup>Y] Zevalin πρέπει να χρησιμοποιηθεί στείρο, μη πυρετογόνο χλωριούχο υττρίο-90 της πιο πάνω καθορισθείσας ποιότητας.

Πριν από τη ραδιοσήμανση, βγάλτε τη μη σημασμένη, τυποποιημένη συσκευασία του Zevalin από το ψυγείο και αφήστε την να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου (25° C).

Καθαρίστε τα πάματα από καουτσούκ όλων των φιαλιδίων της μη σημασμένης, τυποποιημένης συσκευασίας και του φιαλιδίου του χλωριούχου υττρίου-90 με κατάλληλο μαντηλάκι αλκοόλης και αφήστε να στεγνώσουν στον αέρα.

Τοποθετήστε το μη σημασμένο φιαλίδιο αντίδρασης της τυποποιημένης συσκευασίας σε κατάλληλο προστατευτικό δοχείο διανομής (πλαστικό μέσα σε μόλυβδο).

#### *Βήμα 1: Μεταφορά του διαλύματος οξικού νατρίου στο φιαλίδιο αντίδρασης*

Χρησιμοποιώντας μια στείρα σύριγγα 1 ml, μεταφέρετε το διάλυμα οξικού νατρίου στο φιαλίδιο αντίδρασης. Ο όγκος του διαλύματος οξικού νατρίου που προστίθεται είναι ισοδύναμος με 1,2 φορές του όγκου του χλωριούχου υττρίου-90 που θα μεταφερθεί στο βήμα 2.

#### *Βήμα 2: Μεταφορά του χλωριούχου υττρίου-90 στο φιαλίδιο αντίδρασης*

Μεταφέρετε με άσηπτη τεχνική 1500 MBq χλωριούχου υττρίου-90 με μια στείρα σύριγγα 1 ml στο φιαλίδιο αντίδρασης, το οποίο περιέχει το διάλυμα οξικού νατρίου που μεταφέρθηκε στο βήμα 1. Αναμείξτε πλήρως, καλύπτοντας ολόκληρη την εσωτερική επιφάνεια του φιαλιδίου αντίδρασης. Αναμείξτε αναστρέφοντας και περιστρέφοντας το δοχείο, αποφεύγοντας το σχηματισμό αφρού ή την έντονη ανάδευση του διαλύματος.

#### *Βήμα 3: Μεταφορά του διαλύματος ibritumomab tiuxetan στο φιαλίδιο αντίδρασης*

Χρησιμοποιώντας μία στείρα σύριγγα των 2-3 ml μεταφέρετε 1,3 ml διαλύματος ibritumomab tiuxetan στο φιαλίδιο αντίδρασης. Αναμείξτε πλήρως, καλύπτοντας ολόκληρη την εσωτερική επιφάνεια του φιαλιδίου αντίδρασης. Αναμείξτε αναστρέφοντας και περιστρέφοντας το δοχείο, αποφεύγοντας το σχηματισμό αφρού ή την έντονη ανάδευση του διαλύματος.

Επώαστε το διάλυμα χλωριούχου υττρίου-90/οξικού/ibritumomab tiuxetan σε θερμοκρασία δωματίου για πέντε λεπτά. Χρόνος σήμανσης μεγαλύτερος από έξι λεπτά ή μικρότερος από τέσσερα λεπτά θα έχει ως αποτέλεσμα ανεπαρκή ραδιοενσωμάτωση.

#### *Βήμα 4: Προσθήκη του ρυθμιστικού διαλύματος στο φιαλίδιο αντίδρασης*

Χρησιμοποιώντας μία σύριγγα 10 ml με βελόνα μεγάλης διαμέτρου (18-20 G), αναρροφήστε ρυθμιστικό διάλυμα ώστε ο συνδυασμένος συνολικός όγκος να είναι 10 ml.

Μετά από την περίοδο επώασης 5 λεπτών, αναρροφήστε από το φιαλίδιο αντίδρασης ίσο όγκο αέρα με τον όγκο του ρυθμιστικού διαλύματος που πρόκειται να προστεθεί, ώστε να ομαλοποιηθεί η πίεση, και αμέσως μετά προσθέστε απαλά το ρυθμιστικό διάλυμα ώστε να κυλά προς τα κάτω στο τοίχωμα του φιαλιδίου αντίδρασης για να τερματίσετε την επώαση. Μη σχηματίζετε αφρό, μην ανακινείτε ή αναδεύετε το μείγμα.

#### *Βήμα 5: Προσδιορισμός του ραδιοσημασμένου με [<sup>90</sup>Y] διαλύματος Zevalin για την ειδική ραδιενέργειά του*

Το ραδιοσημασμένο σκεύασμα θεωρείται ραδιοχημικά καθαρό, εφόσον ενσωματώνεται στο μονοκλωνικό αντίσωμα περισσότερο από 95% του υττρίου-90.

Πριν από τη χορήγηση στον ασθενή, η εκατοστιαία ραδιοενσωμάτωση του παρασκευασμένου ραδιοσημασμένου με [<sup>90</sup>Y] Zevalin πρέπει να ελεγχθεί σύμφωνα με τη διαδικασία που περιγράφεται παρακάτω.

*Προσοχή:* Η δόση του ασθενούς δεν πρέπει να υπερβεί τα 1200 MBq.

#### Οδηγίες για τον προσδιορισμό της εκατοστιαίας ραδιοενσωμάτωσης.

Ο προσδιορισμός ραδιοενσωμάτωσης για τη ραδιοχημική καθαρότητα εκτελείται με άμεση χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος (ITLC) και πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με την ακόλουθη διαδικασία.

*Απαραίτητα υλικά που δεν παρέχονται με την τυποποιημένη συσκευασία του Zevalin:*

- Θάλαμος ανάπτυξης για τη χρωματογραφία
- Κινητή φάση: διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χωρίς βακτηριοστατικά
- Ταινίες ITLC (π.χ. ταινίες χρωματογραφίας ITLC TEC-Control, Biodex, Shirley, New York, USA, Αρ. προϊόντος 150-772 ή ισοδύναμο, διαστάσεις: περίπου 0,5-1 cm x 6 cm)
- Φιαλίδια σπινθηρισμού
- Υγρό κοκτέιλ σπινθηρισμού (π.χ. Ultima Gold, αρ. καταλόγου 6013329, Packard Instruments, USA ή αντίστοιχο)

#### Διαδικασία προσδιορισμού:

1.) Προσθέστε περίπου 0,8 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο θάλαμο ανάπτυξης και βεβαιωθείτε ότι το υγρό δεν φτάνει στη γραμμή έναρξης των 1,4 cm στην ταινία ITCL.

2.) Χρησιμοποιώντας μία σύριγγα ινσουλίνης 1 ml με μια βελόνα 25- έως 26 G, τοποθετήστε μία κρεμάμενη σταγόνα (7-10 μl) του ραδιοσημασμένου με [<sup>90</sup>Y] Zevalin επάνω στην ταινία ITLC στην αρχή της. Στάξτε σε μία ταινία κάθε φορά και κάντε το ίδιο με τρεις ταινίες ITLC. Ενδέχεται να είναι απαραίτητη η αραίωση (1:100) πριν από την εφαρμογή του ραδιοσημασμένου με [<sup>90</sup>Y] Zevalin στις ταινίες ITLC.

3.) Τοποθετήστε την ταινία ITLC στο θάλαμο ανάπτυξης και αφήστε το μέτωπο του διαλύτη να μετακινηθεί ώστε να περάσει την ένδειξη των 5,4 cm.

4.) Αφαιρέστε την ταινία ITLC και κόψτε την στα δύο στη γραμμή κοπής στα 3,5 cm. Τοποθετήστε το καθένα από τα δύο μισά μέσα σε διαφορετικά φιαλίδια σπινθηρισμού, στα οποία θα πρέπει να προστεθούν 5 ml του κοκτέιλ LSC (π.χ. Ultima Gold, αρ. καταλόγου. 6013329, Packard Instruments, U.S.A ή αντίστοιχο). Μετρήστε κάθε φιαλίδιο μέσα σε μετρητή β ακτινοβολίας ή σε κατάλληλο μετρητή για ένα λεπτό (CPM - κρούσεις ανά λεπτό) και καταγράψτε τις καθαρές κρούσεις μετά τη διόρθωση για το υπόβαθρο.

5.) Υπολογίστε τη μέση ραδιοχημική καθαρότητα (RCP) ως εξής:

6.) Μέση % RCP = 
$$\frac{\text{καθαρές CPM της κάτω μισής ταινίας} \times 100}{\text{καθαρές CPM της άνω μισής ταινίας} + \text{καθαρές CPM της κάτω μισής ταινίας}}$$

7.) Εάν η μέση ραδιοχημική καθαρότητα είναι μικρότερη από 95%, το παρασκεύασμα δεν πρέπει να χορηγείται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας δεσμεύεται να διεξαγάγει τις μελέτες και πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που αναφέρονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως συμφωνείται στην έκδοση 1.1 του Σχεδίου διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ) και παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ. Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zevalin 1,6 mg/ml τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα προς έγχυση  
Ibritumomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y]

### 2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 3,2 mg ibritumomab tiuxetan\* για αραιώση με 2 ml διαλύματος (1,6 mg ανά ml).

\*ανασυνδρασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG<sub>1</sub> ποντικών που παράγεται με τεχνολογία DNA σε κυτταρική γραμμή ωοθηκών του Κινέζικου κρικητού (CHO) και συνεζευγμένη με το χηλικό παράγοντα MX-DTPA.

### 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

*Φιαλίδιο Ibritumomab tiuxetan:*

Χλωριούχο νάτριο  
Ενέσιμο ύδωρ

*Φιαλίδιο οξικού νατρίου:*

Οξικό νάτριο  
Ενέσιμο ύδωρ

*Φιαλίδιο ρυθμιστικού διαλύματος:*

Διάλυμα ανθρώπινης λευκοματίνης  
Χλωριούχο νάτριο  
Διβασικό δωδεκαϋδρικό φωσφορικό νάτριο  
Υδροξείδιο του νατρίου  
Δισόξινο φωσφορικό κάλιο  
Χλωριούχο κάλιο  
Πεντετικό οξύ  
Υδροχλωρικό οξύ, αραιωμένο  
Ενέσιμο ύδωρ

Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

### 4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα για έγχυση.

Ένα φιαλίδιο ibritumomab tiuxetan.

2 ml διαλύματος οξικού νατρίου

10 ml ρυθμιστικού διαλύματος

Κενό φιαλίδιο για την αντίδραση (10 ml)

### 5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Πρέπει να χορηγείται μόνο από εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Μετά τη ραδιοσήμανση συνιστάται άμεση χρήση. Έχει αποδειχτεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 8 ώρες στους 2° C - 8° C και προστατευμένο από το φως.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Τα μολυσμένα υλικά πρέπει να απορρίπτονται ως ραδιενεργά απόβλητα μέσω της προκαθορισμένης οδού.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/03/264/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ IBRITUMOMAB ΤΙΧΕΤΑΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Zevalin 1,6 mg/ml τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα  
Διάλυμα ibritumomab tiuxetan  
Ενδοφλέβια έγχυση, μετά από παρασκευή.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

3,2 mg/2 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΟΞΙΚΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Zevalin 1,6 mg/ml τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα  
Διάλυμα οξικού νατρίου  
Ενδοφλέβια έγχυση, μετά από παρασκευή.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

2 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Zevalin 1,6 mg/ml τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα  
Ρυθμιστικό διάλυμα  
Ενδοφλέβια έγχυση, μετά από παρασκευή.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Zevalin 1,6 mg/ml τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα  
Φιαλίδιο για την αντίδραση  
Ενδοφλέβια έγχυση, μετά από παρασκευή.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

Κενό

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

### Zevalin 1,6 mg/ml τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα προς έγχυση Ibritumomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y]

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zevalin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Zevalin
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Zevalin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Zevalin
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ZEVALIN ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το φάρμακο αυτό είναι ένα ραδιοφαρμακευτικό προϊόν που προορίζεται μόνο για θεραπεία.

Το Zevalin είναι μια τυποποιημένη συσκευασία για την παρασκευή της δραστικής ουσίας ibritumomab tiuxetan [<sup>90</sup>Y], ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, σημασμένο με τη ραδιενεργό ουσία ύτριο-90 (<sup>90</sup>Y). Το Zevalin προσδένεται σε μια πρωτεΐνη (CD20) στην επιφάνεια ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (B κύτταρα) και τα σκοτώνει με ακτινοβολία.

Το Zevalin χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από ειδικές υποομάδες του μη Hodgkin λεμφώματος εκ Β κυττάρων (NHL εκ CD20+ αδρανών ή εξαλλαγμένων Β κυττάρων) σε περίπτωση που μια προηγούμενη θεραπεία με rituximab, ένα άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν έχει αποφέρει ή έχει σταματήσει να αποφέρει αποτελέσματα (υποτροπιάζουσα ή ανθιστάμενη στη θεραπεία νόσος).

Το Zevalin χρησιμοποιείται επίσης σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως θεραπευθεί με λεμφοζιδιακό λέμφωμα. Χρησιμοποιείται ως θεραπεία **σταθεροποίησης** για τη βελτίωση της μείωσης του αριθμού των κυττάρων του λεμφώματος (ύφεση) που επετεύχθη με την αρχική αγωγή χημειοθεραπείας.

Η χρήση του Zevalin ενέχει έκθεση σε μικρές ποσότητες ραδιενέργειας. Ο γιατρός σας και ο πυρηνικός γιατρός έχουν εξετάσει ότι το κλινικό όφελος που θα έχετε από τη διαδικασία με το ραδιοφάρμακο υπερτερεί του κινδύνου από την ακτινοβολία.

#### 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ ΤΟ ZEVALIN

**Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Zevalin:**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** (υπερευαισθησίας) σε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:
  - στο ibritumomab tiuxetan, στο χλωριούχο ύτριο ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του Zevalin (αναφέρονται στην παράγραφο 6 ‘Τι περιέχει το Zevalin’)
  - στο rituximab ή σε άλλες πρωτεΐνες προερχόμενες από ποντικούς

- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε (βλ. επίσης παράγραφο “Κύηση και θηλασμός”).

### **Προσέξτε ιδιαίτερα με το Zevalin**

Στις ακόλουθες περιπτώσεις, η χρήση του Zevalin δεν συνιστάται λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα:

- **περισσότερο από ένα τέταρτο** του μυελού των οστών σας περιέχει κακοήγη παθολογικά κύτταρα.
- **Εάν έχετε υποβληθεί σε ακτινοβολία εξωτερικής δέσμης** (έναν τύπο ακτινοθεραπείας) σε περισσότερο από ένα τέταρτο του μυελού των οστών σας.
- **Αν παίρνετε μόνο το Zevalin και ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας είναι μικρότερος από 100.000 ανά mm<sup>3</sup>**
- **Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας είναι μικρότερος από 150.000/mm<sup>3</sup> μετά τη χημειοθεραπεία**
- **Εάν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας είναι μικρότερος από 1.500 ανά mm<sup>3</sup>**
- **Εάν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή έχετε υποστηρικτική θεραπεία βλαστικών κυττάρων στο παρελθόν.**

**Εάν υποβληθήκατε σε θεραπεία με άλλες πρωτεΐνες** (ειδικά προερχόμενες από ποντικούς) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Zevalin, μπορεί να είναι πιο πιθανό να παρουσιάσετε αλλεργική αντίδραση. Επομένως, μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε εξέταση για ειδικά αντισώματα. Επιπλέον, το Zevalin δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με μη Hodgkin λέμφωμα του εγκεφάλου ή/και του νωτιαίου μυελού, καθώς οι εν λόγω ασθενείς δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες.

### **Παιδιά**

Το Zevalin δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

### **Ηλικιωμένοι ασθενείς**

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα για ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και άνω). Γενικά δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια ή αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών και νεότερων ασθενών.

### **Άλλα φάρμακα και Zevalin**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε ή έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Ειδικά, ο γιατρός σας θα χρειαστεί να διακόψει τη θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες, όπως το filgrastim για μια περίοδο τριών εβδομάδων προτού σας χορηγήσει το Zevalin έως δύο εβδομάδες μετά τη θεραπεία με Zevalin.

Εάν σας χορηγηθεί Zevalin λιγότερο από 4 μήνες μετά από χημειοθεραπεία που περιλάμβανε τη δραστική ουσία fludarabine, μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσετε μειωμένο αριθμό αιμοσφαιρίων.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ότι σας χορηγήθηκε Zevalin εάν πρόκειται να εμβολιασθείτε μετά τη χρήση του.

### **Κύηση και θηλασμός**

Το Zevalin δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε εξετάσεις για να αποκλείσει την πιθανότητα εγκυμοσύνης πριν την έναρξη της θεραπείας σας. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και άνδρες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zevalin και για ένα χρόνο μετά από αυτήν.

Υπάρχει ενδεχόμενος κίνδυνος βλάβης των ωοθηκών και όρχεων σας από την ιονίζουσα ακτινοβολία από το Zevalin. Παρακαλούμε ρωτήστε το γιατρό σας για το πώς αυτό θα μπορούσε να σας επηρεάσει, ιδιαίτερα αν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί στο μέλλον.

Οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 12 μήνες μετά από αυτήν.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το Zevalin μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανήματα, διότι η ζάλη είναι συνήθης ανεπιθύμητη ενέργεια. Παρακαλούμε να προσέχετε έως ότου είστε βέβαιοι ότι δεν σας επηρεάζει το φάρμακο.

### **Το Zevalin περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει μέχρι 28 mg νατρίου ανά δόση, ανάλογα με τη συγκέντρωση ραδιενέργειας. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

## **3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ ZEVALIN**

Υπάρχουν αυστηροί νόμοι για τη χρήση, το χειρισμό και την απόρριψη των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων. Το Zevalin θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ειδικούς ελεγχόμενους χώρους. Το προϊόν αυτό θα πρέπει να το χειρίζονται και να σας το χορηγούν αποκλειστικά άτομα που είναι εκπαιδευμένα και έχουν τα προσόντα για να το χρησιμοποιήσουν με ασφάλεια. Αυτά τα άτομα θα δίνουν ιδιαίτερη προσοχή στην ασφαλή χρήση αυτού του προϊόντος και θα σας ενημερώνουν για τις ενέργειές τους.

Η δόση του Zevalin εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος, τον αριθμό των αιμοπεταλίων σας και το σκοπό για τον οποίο χρησιμοποιείται το Zevalin (ένδειξη). Η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1200 MBq ('megabecquerel', μια μονάδα για τη μέτρηση της ραδιενέργειας).

Το Zevalin χρησιμοποιείται μαζί με ένα άλλο φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία rituximab. Θα σας χορηγηθούν 3 εγχύσεις συνολικά κατά τη διάρκεια δύο επισκέψεων σε μια ιατρική εγκατάσταση, με μεσοδιάστημα 7 έως 9 ημερών.

- Κατά την ημέρα 1 θα σας χορηγηθεί μία έγχυση rituximab
- Κατά την ημέρα 7, 8 ή 9 θα σας χορηγηθεί μία έγχυση rituximab, συνοδευόμενη από μία έγχυση Zevalin μετά από σύντομο χρονικό διάστημα (εντός 4 ωρών).

### **Η συνιστώμενη δόση είναι:**

*Για θεραπεία σταθεροποίησης σε ασθενείς με λεμφοζιδιακό λέμφωμα*

- Η συνήθης δόση είναι 15 MBq/kg σωματικού βάρους.

*Για θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθιστάμενο στη θεραπεία Non-Hodgkin λέμφωμα που δεν ανταποκρίνονται στο rituximab*

- Η συνήθης δόση είναι 11 ή 15 MBq per kg σωματικού βάρους, ανάλογα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων σας.

### **Παρασκευή του Zevalin**

Το Zevalin δεν χρησιμοποιείται απευθείας, αλλά πρέπει πρώτα να παρασκευαστεί από τον επαγγελματία υγείας. Η τυποποιημένη συσκευασία επιτρέπει τη σύζευξη του αντισώματος ibritumomab tiuxetan με το ραδιενεργό ισότοπο ύτριο <sup>90</sup>Y (ραδιοσήμανση).

### **Πώς χορηγείται το Zevalin**

Το Zevalin χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην έγχυση σε μια φλέβα) η οποία συνήθως διαρκεί περίπου 10 λεπτά.

### **Μετά τη χορήγηση του Zevalin**

- Η ποσότητα ακτινοβολίας στην οποία θα εκτεθεί ο οργανισμός σας λόγω του Zevalin είναι μικρότερη από ό,τι με την ακτινοθεραπεία. Το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας θα αποσυντεθεί μέσα στο σώμα, αλλά ένα μικρό τμήμα θα αποβληθεί με τα ούρα. Συνεπώς, για μία εβδομάδα μετά την έγχυση του Zevalin, πρέπει να πλένετε ιδιαίτερα καλά τα χέρια σας μετά από την ούρηση.

Μετά τη θεραπεία, ο γιατρός σας θα διενεργεί τακτικές εξετάσεις αίματος προκειμένου να ελέγχει τον αριθμό των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων σας. Αυτά συνήθως μειώνονται γύρω στους δύο μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Εάν ο γιατρός σας σχεδιάζει να σας χορηγήσει κάποιο άλλο αντίσωμα μετά τη θεραπεία με Zevalin, θα χρειαστεί να εξεταστείτε για ειδικά αντισώματα. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν αυτό ισχύει για εσάς.

#### **Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Zevalin από την κανονική**

Ο γιατρός σας θα αντιμετωπίσει με τον κατάλληλο τρόπο τυχόν αρνητικές επιπτώσεις. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει διακοπή της θεραπείας με Zevalin και αγωγή με αυξητικούς παράγοντες ή τα δικά σας βλαστικά κύτταρα.

## **4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Zevalin μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε το γιατρό σας **αμέσως** εάν παρατηρήσετε συμπτώματα οποιουδήποτε από τα ακόλουθα:

- **λοιμώξη:** πυρετός, ρίγη
- **δηλητηρίαση του αίματος (σηψαιμία):** πυρετός και ρίγη, μεταβολές στη διανοητική κατάσταση, γρήγορη αναπνοή, αυξημένος καρδιακός ρυθμός, μειωμένη παραγωγή ούρων, χαμηλή πίεση του αίματος, καταπληξία (σοκ), προβλήματα με την πήξη του αίματος ή θρόμβωση
- **λοιμώξεις του πνεύμονα (πνευμονία):** δυσκολία στην αναπνοή
- **χαμηλοί αριθμοί αιμοσφαιρίων:** ασυνήθιστοι μώλωπες, εντονότερη αιμορραγία από το συνηθισμένο μετά από τραυματισμό, πυρετός, ή εάν αισθάνεστε ασυνήθιστη κόπωση ή αναπνευστική δυσχέρεια
- **σοβαρές αντιδράσεις των βλεννογόνων,** οι οποίες μπορεί να παρουσιαστούν ημέρες ή μήνες μετά τη χορήγηση του Zevalin ή/και του rituximab. Ο γιατρός σας θα διακόψει τη θεραπεία άμεσα
- **εξαγγείωση** (διαρροή της έγχυσης στον περιβάλλοντα ιστό): πόνος, αίσθημα καύσου, κέντρισμα ή άλλη αντίδραση στο σημείο της έγχυσης κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Ο γιατρός σας θα διακόψει αμέσως την έγχυση και θα την αρχίσει ξανά χρησιμοποιώντας μια άλλη φλέβα
- **αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας)/αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης:** τα συμπτώματα για τις αλλεργικές αντιδράσεις/αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης μπορεί να είναι δερματικές αντιδράσεις, αναπνευστική δυσχέρεια, οίδημα, κνησμός, έξαψη, ρίγη, ζάλη (πιθανή ένδειξη χαμηλής αρτηριακής πίεσης). Ανάλογα με το είδος/τη σοβαρότητα της αντίδρασης, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί άμεσα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επισημαίνονται με έναν αστερίσκο (\*) οδήγησαν στο θάνατο σε ορισμένες περιπτώσεις, είτε σε κλινικές δοκιμές είτε κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του προϊόντος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επισημαίνονται με δύο αστερίσκους (\*\*) παρατηρήθηκαν επιπροσθέτως κατά τη θεραπεία σταθεροποίησης.

**Πολύ συχνές** ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων (θρομβοκυτταροπενία, λευκοκυτταροπενία, ουδετεροπενία, αναιμία)\*
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- αδυναμία, πυρετός, ανατριχίλες (ρίγος)
- λοίμωξη\*
- κόπωση\*\*
- ερυθρά στίγματα κάτω από το δέρμα (πετέχεια)\*\*

**Συχνές** ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 10 άτομα)

- δηλητηρίαση του αίματος (*σηψαιμία*)\*, λοίμωξη στους πνεύμονες (*πνευμονία*)\*, λοίμωξη του ουροποιητικού, μυκητιασικές λοιμώξεις στο στόμα, όπως η μυκητώδης στοματίτιδα (*στοματική καντιντίαση*)
- άλλοι καρκίνοι σχετιζόμενοι με το αίμα (*μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS) / οξεία μυελοειδής λευχαιμία (AML)*) \*, \*\*· πόνος στον όγκο
- πυρετός με μείωση στον αριθμό ειδικών λευκών αιμοσφαιρίων (*εμπύρετη ουδετεροπενία*), μειωμένος αριθμός όλων των αιμοκυττάρων (*πανκυτταροπενία*)\*, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (*λεμφοκυτταροπενία*)
- αλλεργικές αντιδράσεις (*υπερευαισθησίας*)
- σοβαρή απώλεια της όρεξης (*ανορεξία*)
- ανησυχία (*άγχος*), προβλήματα ύπνου (*αϋπνία*)
- ζάλη, κεφαλαλγία
- αιμορραγία λόγω χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων\*
- βήχας, συνάχι
- έμετος, στομαχικός (*κοιλιακός*) πόνος, διάρροια, δυσπεψία, ερεθισμός του λαιμού, δυσκοιλιότητα
- εξάνθημα, φαγούρα (*κνησμός*)
- πόνος στις αρθρώσεις (*αρθραλγία*), πόνος στους μύες (*μυαλγία*), ραχιαλγία, πόνος στον αυχένα
- άλγος, συμπτώματα γριππώδους συνδρομής, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (*κακουχία*), οίδημα που προκαλείται από συσσώρευση υγρών στους βραχίονες, τις κνήμες και άλλους ιστούς (*περιφερικό οίδημα*), αυξημένη εφίδρωση
- υψηλή αρτηριακή πίεση (*υπέρταση*)\*\*
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (*υπόταση*)\*\*
- απουσία της έμμηνου ρύσης (*αμηνόρροια*)\*\*

**Όχι συχνές** ανεπιθύμητες ενέργειες: (μπορεί να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 100 άτομα)

- γρήγορος καρδιακός ρυθμός (*ταχυκαρδία*),

**Σπάνιες** ανεπιθύμητες ενέργειες: (μπορεί να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- καλοήθης όγκος στον εγκέφαλο (*μηνιγγίωμα*),
- αιμορραγία στο κεφάλι λόγω χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων\*,

**Ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες η συχνότητα δεν είναι γνωστή:**

- αντίδραση του δέρματος και των βλεννογόνων (συμπεριλαμβανομένου *Συνδρόμου Stevens-Johnson*)\*
- διαρροή της έγχυσης στον περιβάλλοντα ιστό (*εξαγγείωση*), προκαλώντας φλεγμονή του δέρματος (*δερματίτιδα του σημείου έγχυσης*) και ανάπτυξη ουλών (*απολέπιση του σημείου έγχυσης*) ή έλκη του σημείου έγχυσης
- βλάβη στον ιστό γύρω από όγκους του λεμφικού συστήματος και επιπλοκές λόγω οιδήματος τέτοιων όγκων

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ ZEVALIN**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Zevalin μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία.

Αυτό το φάρμακο θα φυλάσσεται από έναν επαγγελματία υγείας.  
Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε τα φιαλίδια στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως.  
Η φύλαξη θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς για ραδιενεργά υλικά.

Μετά τη ραδιοσήμανση, συνιστάται η άμεση χρήση. Σταθερότητα έχει καταδειχθεί για 8 ώρες στους 2°C - 8°C προστατευμένο από το φως.

## 6. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### Τι περιέχει το Zevalin

- Η δραστική ουσία είναι η ibritumomab tiuxetan. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3,2 mg ibritumomab tiuxetan σε 2 ml διαλύματος (1.6 mg ανά ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - φιαλίδιο του *ibritumomab tiuxetan*: χλωριούχο νάτριο, ενέσιμο ύδωρ
  - φιαλίδιο του *οξικού νατρίου*: οξικό νάτριο, ενέσιμο ύδωρ
  - φιαλίδιο του *βοηθητικού ρυθμιστικού διαλύματος*: διάλυμα ανθρώπινης λευκοματίνης, χλωριούχο νάτριο, διβασικό δωδεκαϋδρικό φωσφορικό νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου, διόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο κάλιο, πεντετικό οξύ, υδροχλωρικό οξύ (αραιωμένο) για ρύθμιση του pH, ενέσιμο ύδωρ

Το τελικό σκεύασμα μετά τη ραδιοσήμανση περιέχει 2,08 mg [<sup>90</sup>Y] ibritumomab tiuxetan σε συνολικό όγκο 10 ml.

### Εμφάνιση του Zevalin και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Zevalin είναι τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα προς έγχυση, που περιέχει:

- Ένα γυάλινο φιαλίδιο με ibritumomab tiuxetan, με 2 ml διαλυγούς, άχρωμου διαλύματος.
- Ένα γυάλινο φιαλίδιο οξικού νατρίου, με 2 ml διαλυγούς, άχρωμου διαλύματος.
- Ένα γυάλινο φιαλίδιο ρυθμιστικού διαλύματος, με 10 ml διαλυγούς διαλύματος χρώματος κίτρινου έως κεχριμπαρένιου.
- Ένα γυάλινο φιαλίδιο για την αντίδραση (κενό)

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

### Παραγωγός

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**



## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το ibritumomab tiuxetan, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Η PRAC έκρινε ότι οι πληροφορίες σχετικά με το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS)/ την οξεία μυελοειδή λευχαιμία (AML) στην παράγραφο 4.8 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) θα πρέπει να διευκρινιστούν περαιτέρω. Θα πρέπει να προσδιοριστεί ότι η συχνότητα «συχνές» που αναφέρεται σε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου προκύπτει από μια μελέτη θεραπείας σταθεροποίησης μετά από την ύφεση από αρχική θεραπεία σε ασθενείς με λεμφοζιδιακό λέμφωμα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Η περιγραφή της ανεπιθύμητης ενέργειας φαρμάκου στην ίδια παράγραφο της ΠΧΠ θα πρέπει να τροποποιηθεί αναλόγως για να διευκρινίζεται ποιες δηλώσεις σχετίζονται με κάθε μια από τις δύο ενδείξεις (θεραπεία σταθεροποίησης σε λεμφοζιδιακό λέμφωμα έναντι υποτροπιάζοντος ή ανθιστάμενου στη θεραπεία λεμφώματος μη Hodgkin (NHL)). Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα πρέπει επίσης να τροποποιηθεί αναλόγως.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το ibritumomab tiuxetan, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ibritumomab tiuxetan παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.