

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zevalin 1,6 mg/ml készlet radioaktív infúziós gyógyszerekhez

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A Zevalin készlet formájában kerül forgalomba az ittrium-90 izotóppal jelzett ibritumomab-tiuxetán infúzió elkészítéséhez.

A készlet tartalma: egy injekciós üveg ibritumomab-tiuxetán, egy injekciós üveg nátrium-acetát, 1 pufferoldatos injekciós üveg, és egy üres reakcióüveg. Az izotóp nem része a készletnek.

Egy ibritumomab-tiuxetánt tartalmazó injekciós üveg 3,2 mg ibritumomab-tiuxetánt* tartalmaz 2 ml oldatban (1,6 mg/ml).

*rekombináns DNS-technológiával kínai hörcsög ováriumában (CHO) előállított és MX-DTPA kelátképzővel konjugált, murin IgG₁ monoklonális antitest.

A radioaktív jelzés utáni végső összetétel 2,08 mg itroximab-tiuxetánt [⁹⁰Y] tartalmaz a teljes 10 ml-es térfogatban.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer adagonként maximum 28 mg nátriumot tartalmaz, a radioaktivitási koncentrációtól függően. Ezt kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Készlet radioaktív infúziós gyógyszerhez.

Ibritumomab-tiuxetánt tartalmazó injekciós üveg: átlátszó, színtelen oldat.

Nátrium-acetátot tartalmazó injekciós üveg: átlátszó, színtelen oldat.

Beállító puffert tartalmazó injekciós üveg: átlátszó, sárga-borostyánsárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zevalin felnőttek számára javallott.

A [⁹⁰Y] izotóppal jelzett Zevalin konszolidációs kezelésként javallott remisszió-indukciós kezelés után, előzőleg kezelésben nem részesült follicularis lymphomában szenvedő betegeknél. A Zevalin alkalmazásának haszna kemoterápiával kombinált rituximab adását követően nem bizonyított.

A [⁹⁰Y] izotóppal jelzett Zevalin rituximabbal kezelt, visszaeső vagy terápiarezisztens CD20+ follicularis B-sejtes non-Hodgkin lymphomában (NHL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalint csak erre képesített személyzet fogadhatja, kezelheti és adhatja be, és mind a sugárzás biztonságossági, mind a gyógyszerminőségi előírásoknak megfelelően kell elkészíteni (további részleteket lásd még a 4.4, 6.6 és 12 pont).

Adagolás

A Zevalin-t rituximab előkezelés után kell alkalmazni. A rituximab használatának részletes leírása annak Alkalmazási előírásában található.

Kezelési rezsim: két rituximab-infúzió és egy [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin oldat intravénás alkalmazása, az alábbi sorrendben:

1. nap: 250 mg/m² rituximab intravénás infúzió.

7., 8., vagy 9. nap:

- 250 mg/m² rituximab intravénás infúzió, majd röviddel ezután (4 órán belül) [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin oldat alkalmazása.
- a [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin oldatot 10 perces intravénás infúzió formájában kell bevinni.

Ismételt alkalmazás: nincs elérhető adat a Zevalinnal történt ismételt kezeléstről.

A [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin oldat ajánlott radioaktivitási dózisa:

Rituximab kezelésre refrakter, vagy romló CD20 + follicularis B-sejtes non-Hodgkin lymphoma (NHL) kezelése:

- ha a beteg thrombocytaszáma $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$: 15 MBq testsúly-kilogrammonként.
- ha a beteg thrombocytaszáma $100\ 000 - 150\ 000/\text{mm}^3$: 11,1 MBq testsúly-kilogrammonként.

A maximális adagnak tilos meghaladnia az 1200 MBq-t.

Ismételt alkalmazás: nincs elérhető adat a [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalinnal történt ismételt kezeléstről.

A remisszió-indukciót követően konszolidációs kezelésben részesülő, előzetesen nem kezelt follicularis lymphomában szenvedő betegek esetén:

- ha a beteg thrombocytaszáma $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$: 15 MBq/kg, maximálisan 1200 MBq értékig.
- 150 000/mm³ thrombocytaszámú betegeknél lásd 4.4 pont.

Ismételt alkalmazás: nincs elérhető adat a [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalinnal történt ismételt kezeléstről.

Különleges populációk:

Gyermekek

A Zevalin nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Idős betegek

Az idősebb (65 évet betöltött) betegekkel kapcsolatos adatok mennyisége korlátozott. A biztonságosság és a hatásosság vonatkozásában nem figyelhető meg különbség ezek között a betegek és a fiatalabb betegek között.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodásban szenvedő betegeknél a biztonságosságot és a hatásosságot nem vizsgálták.

- *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a biztonságosságot és a hatásosságot nem vizsgálták.

Az alkalmazás módja

A [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin oldatot a 12. pontban leírtak szerint kell elkészíteni. A betegnek történő beadás előtt a 12. pontban vázolt folyamatnak megfelelően ellenőrizni kell az elkészített [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin radioaktív elnyelési százalékát. Ha az átlagos radiokémiai tisztaság kevesebb mint 95%, az anyagot tilos beadni.

Az elkészített oldatot lassú, 10 perc alatt lefolyó intravénás infúzió formájában kell beadni. Intravénás bólusként tilos infundálni.

A Zevalin direkt módon is infundálható, egy lefolyó infúzió leállítását után az infúziós szereléken keresztül. A beteg és az infúziós port közé egy 0,2 vagy 0,22 mikronos alacsony proteinkötő filtert kell beiktatni. A Zevalin infúzió után az infúziós vezeték legalább 10 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval át kell mosni.

4.3 Ellenjavallatok

- Ibritumomab-tiuxetánnal, itrium-kloriddal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Rituximab vagy egyéb murin-eredetű fehérjével szembeni túlérzékenység.
- Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mivel a Zevalin-rezim rituximabot is tartalmaz, lásd a rituximab Alkalmazási előírását is.

A [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin oldatot csak a radiofarmakonok felhasználásához és kezeléséhez megfelelő hatósági engedéllyel bíró képesített személyzet fogadhatja, kezelheti és adhatja be erre kijelölt kórházi környezetben. A készítmény fogadására, elkészítésére, felhasználására, szállítására, tárolására és megsemmisítésére a helyi illetékes hatóságok rendelkezései és/vagy megfelelő felhatalmazása/ engedélyei az irányadók.

A radiofarmakonokat a felhasználónak olyan módon kell elkészítenie, amely kielégíti mind a sugárzásbiztonsági, mind a gyógyszerészeti minőségi követelményeket. Megfelelő aszeptikus óvintézkedéseket kell alkalmazni, megfelelően a gyógyszerekre vonatkozó Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) követelményeinek.

Az infúziót egy tapasztalt orvos szoros felügyelete mellett kell beadni, a helyszínen azonnal rendelkezésre kell állnia teljes reanimációs felszerelésnek (a radiofarmakonokra vonatkozó óvintézkedéseket lásd még 4.2 és a 12 pont).

A [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin-t tilos olyan betegeknek adni, akiknél valószínűsíthető, hogy megjelenhetnek az életet veszélyeztető haematológiai toxicitás tünetei.

Tilos Zevalin-t adni az alábbi felsorolt betegeknek, mivel a biztonságosság és a hatásosság nem bizonyított:

- ha a csontvelő > 25%-át lymphoma sejtek infiltrálták
 - külső besugárzás előtt, ha ez az aktív csontvelő több mint 25%-át érinti
 - thrombocytaszám < 100 000/mm³ (monoterápia) és < 150 000/mm³ (konszolidációs kezelés)
 - neutrophilszám < 1500/mm³
 - csontvelő transzplantáció vagy összejt adása előtt
- *Haematológiai toxicitás*
Különös odafigyelést igényel a csontvelő depléción. A legtöbb betegnél a Zevalin (rituximabbal való előzetes kezelést követő) alkalmazása súlyos, elnyúló, általában reverzibilis cytopeniát okoz (lásd 4.8 pont). Ezért a Zevalin alkalmazása után hetente monitorozni kell a teljes vérképet és a

thrombocytaszámot, amíg az értékek normalizálódnak, illetve amíg ez klinikailag indokolt. A hematológiai toxicitás kockázata fokozódhat, ha a beteg előzőleg fludarabint tartalmazó kezelési rezsimben részesült (további részletekért lásd 4.5 pont).

- *Növekedési faktorokkal történő kezelés*

Tilos a betegeket a Zevalin alkalmazása előtt 3 hétig és annak befejezését követően 2 hétig növekedési faktorról, pl. G-CSF-fel kezelni, a megfelelő csontvelő tartalék pontos értékelésének érdekében, valamint a gyorsan osztódó myeloid sejtek lehetséges besugárzási érzékenysége miatt (lásd még 4.5 pont).

- *Humán murin-ellenes antitestek*

Az olyan betegeket, akik a Zevalin-kezelést megelőzően egérből származó fehérjéket kaptak, tesztelni kell humán murin-ellenes antitestekre (Human Anti Mouse Antibodies, HAMA). Azok a betegek, akikben HAMA képződött, allergiás vagy túlérzékenységi reakcióval reagálhatnak, ha Zevalin-nal vagy más egér eredetű fehérjével kezelik őket.

Zevalin alkalmazása után a betegeknél el kell végezni a HAMA tesztet, mielőtt bármilyen murin-eredetű fehérjével kezelnék őket.

- *Infúziós reakciók*

Rituximab előkezelés után Zevalin adásakor vagy utána is jeletkezhetnek infúziós reakciók. Ennek a jelei illetve tünetei a következőket foglalják magukba: szédülés, köhögés, hányinger, hányás, kiütés, viszketés, tachycardia, gyengeség érzés, láz és hidegrázás (lásd 4.8 pont). Potenciálisan súlyos infúziós reakciók esetén a kezelést azonnal le kell állítani.

- *Túlérzékenység*

Gyakran megfigyelhetők túlérzékenységi reakciók a Zevalin alkalmazása után. Súlyos túlérzékenységi reakciók – ideértve az anafilaxiás reakciókat is - a betegek kevesebb mint 1%-ánál fordulnak elő (lásd 4.8 pont). Túlérzékenységi reakciók esetén a Zevalin infúziós kezelést azonnal le kell állítani. A rituximab vagy a Zevalin adagolása alatt esetlegesen fellépő allergiás reakció ellátására azonnali alkalmazásra készenlétben kell lennie túlérzékenység kezelésére szolgáló gyógyszereknek, pl. adrenalinak, antihisztaminoknak és kortikoszteroidoknak.

- *Súlyos mucocutan reakciók*

Súlyos mucocutan reakciókról, például néha halálos kimenetelű Stevens-Johnson-szindrómáról számoltak be a Zevalin terápiával összefüggésben, rituximab előkezelés után. A reakciók első megjelenéséig tartó időszak napok-hónapok között változott. A mucocutan reakciókat tapasztaló betegeknél a kezelést fel kell függeszteni.

- *Fogamzásgátlás*

A termékenységre és a reprodukzív funkcióra gyakorolt hatásokat vizsgáló hosszú távú állatkísérleteket nem végeztek. Fennáll annak a lehetséges kockázata, hogy a [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin ionizáló sugárzása toxikus hatású lehet a női és a férfi nemiszervekre. A vegyület természetének következtében a fogamzóképes korú nőknek, csakúgy, mint a férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zevalin-kezelés alatt és az azt követő 12 hónapon keresztül (lásd 4.6 és 5.2 pont).

- *Immunizálás*

Zevalin-kezelést követő bármilyen oltóanyaggal, különösen élő virális vakcinákkal történő immunizálás biztonságosságát és hatásosságát nem tanulmányozták. A virális infekciók kialakulásának lehetséges kockázata miatt nem javasolt élő vírust tartalmazó vakcinát alkalmazni olyan betegeknél, akik nemrégiben Zevalin-kezelésben részesültek (lásd 4.5 pont). Zevalin-kezelést követően figyelembe kell venni a bármely oltóanyagra várhatóan korlátozott primer vagy anamnesztikus humorális válasz generálásának képességét.

- *NHL központi idegrendszeri érintettséggel*

A központi idegrendszeret érintő lymphomában szenvedő betegekkel kapcsolatos adatok nem állnak rendelkezésre, mert ilyen betegeket nem vontak be a klinikai vizsgálatokba. Éppen ezért nem javasolt Zevalin alkalmazása azoknál az NHL-s betegeknél, akiknél központi idegrendszeri érintettség áll fenn.

- *Extravazáció*

A sugárzással járó szövetkárosodás elkerülése érdekében a Zevalin infundálása során az extravazáció esetleges jeleinek észlelése miatt szoros ellenőrzés szükséges. Az extravazáció bármilyen jelének vagy tünetének észlelésekor az infúziót azonnal le kell állítani, és beadását egy másik vénában kell folytatni.

- *Szekunder malignus daganat*

A Zevalin alkalmazása szekunder malignus daganatok, köztük akut myeloid leukaemia (AML) és myelodysplasiás szindróma (MDS) fokozott kockázatával jár (lásd még 4.8 pont).

- *Segédanyagok*

Az elkészített [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin oldat adagonként maximum 28 mg nátriumot tartalmaz, a radioaktivitási koncentrációtól függően. Ezt kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerkölsönhatások más gyógyszerekkel nem ismeretesek. Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Tilos a betegeket a Zevalin alkalmazása előtt 3 hétig és annak befejezését követően 2 hétig növekedési faktoral, pl. G-CSF-fel kezelni (lásd még 4.4 pont).

Egy klinikai vizsgálatban konszolidációs kezelésként adtak Zevalint egy előzetes első vonalbeli (first line) kemoterápiás kezelés után. Azoknál a betegeknél, akik a fludarabin + mitoxantron és/vagy ciklofoszfamid kombinált kezelés után 4 hónapon belül Zevalin-kezelésben részesültek, nagyobb gyakorisággal jelentkezett súlyos és tartós neutropenia és thrombocytopenia, mint azoknál, akik bármilyen más kemoterápiát kaptak. Ennél fogva a haematológiai toxicitás kockázata megnövekedhet, ha a Zevalint rövid idővel (< 4 hónap) a fludarabint tartalmazó rezsimek után adják (lásd még 4.4 pont).

Zevalin-kezelést követő bármilyen oltóanyaggal, különösen élő virális vakcinákkal történő immunizálás biztonságosságát és hatásosságát nem tanulmányozták (lásd a „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” című pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Ibritumomab-tiuxetánnal nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket. Mivel ismert, hogy az IgG-k átjutnak a méhlepényen és mivel a sugárzás jelentős kockázattal bír, ezért terhesség alatt a Zevalin alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A terhesség fennállását ki kell zárni, mielőtt nőket Zevalin-nal kezdenének el kezelni.

Minden olyan nőt, akinek kimaradt egy menstruációja, mindaddig terhesnek kell tekinteni, amíg annak ellenkezője be nem bizonyosodik, és olyan alternatív terápiák alkalmazását kell mérlegelni, amelyekben nincs ionizáló sugárzás.

Fogamzóképes korban lévő nőknek csakúgy, mint a férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zevalin-kezelés alatt és 12 hónapig azt követően.

Szoptatás

Habár nem ismert, hogy az ibritumomab-tiuxetán kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, az ismert, hogy az anyai IgG-k kiválasztódnak az anyatejbe. Ennek megfelelően a nőknek abba kell hagyniuk a

szoptatást, mivel a felszívódás és a csecsemőre gyakorolt immunszuppresszió lehetőségének mértéke nem ismert. A Zevalint rituximab-előkezelést követően kell alkalmazni, és az ezzel a készítménnyel végzett kezelés ideje alatt, valamint a kezelést követő 12 hónapban a szoptatás nem ajánlott (a rituximab alkalmazásának részletes leírását lásd az Alkalmazási előírásában).

Termékenység

Nem végeztek állatkísérleteket a Zevalin férfi vagy női fertilitásra gyakorolt hatásainak megállapítására. Fennáll annak a kockázata, hogy a [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin ionizáló sugárzása toxikus hatású lehet a női és a férfi nemiszervekre (lásd 4.4 és 5.2 pont). A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a kezelés hatással lehet fertilitásukra, és arról, hogy a férfibetegek mérlegelhetik az ondó fagyasztott tárolását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zevalin befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel a szédülést gyakori mellékhatásként jelentették.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az ionizáló sugárzással történő expozíció rákos daganatok indukciójával és veleszületett fejlődési rendellenességek potenciális kialakulásával áll összefüggésben. Minden esetben meg kell győződni róla, hogy a besugárzás kockázatai alacsonyabbak, mint magáé a betegségé. Mivel a Zevalint rituximab-előkezelés után adják (részletekért lásd 4.2 pont), olvassa el a rituximab Alkalmazási előírását is.

A rituximab-előkezelés utáni Zevalin-kezelés teljes biztonságossági profiljának alapja öt klinikai vizsgálat, melyet 349 relapszusba került vagy a kezelésre refrakter low-grade, follicularis vagy transzformált B-sejtes non-Hodgkin lymphomában szenvedő beteggel végeztek, egy olyan vizsgálat, amelyben 204 beteg kapott Zevalint konszolidációs terápiaként első vonalbeli remissziós indukció után, valamint a forgalomba kerülés utáni felügyelet adatai.

A rituximab-előkezelést követő Zevalin-kezelésben részesülő betegek esetén a leggyakrabban megfigyelt gyógyszer-mellékhatások a thrombocytopaenia, leukocytopaenia, neutropaenia, anaemia, fertőzések, láz, hányinger, gyengeségérzés, hidegrázás, petechia és fáradékonyság.

A rituximab-előkezelés utáni Zevalin-kezelésben részesülő betegek esetén a legsúlyosabb gyógyszer-mellékhatások:

- Súlyos és hosszan tartó cytopeniák (lásd még „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” pont)
- Fertőzések
- Thrombocytopenia alatt kialakuló haemorrhagia
- Súlyos mucocutan reakciók (lásd még „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” pont)
- Myelodysplasiás szindróma / akut myeloid leukaemia

Az alábbi súlyos gyógyszer-mellékhatások mindegyikénél beszámoltak halálos kimenetelről. Ezek a beszámolók vagy a klinikai vizsgálatokból, vagy a forgalomba kerülés utáni tapasztalatokból származnak.

- Fertőzés
- Sepsis
- Tüdőgyulladás
- Myelodysplasiás szindróma / akut myeloid leukaemia
- Anaemia
- Pancytopenia
- Thrombocytopenia alatt kialakuló haemorrhagia
- Thrombocytopenia esetén intracranialis haemorrhagia

- Mucocutan reakciók, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát is.

A rituximabos előkezelés utáni Zevalin alkalmazással legalább lehetségesen összefüggésbe hozható gyógyszer-mellékhatások gyakoriságát az alábbi táblázat tartalmazza. Ezek a gyógyszer-mellékhatások azon az öt klinikai vizsgálaton alapulnak, melyet 349 relapszusba került vagy a kezelésre refrakter low-grade, follicularis vagy transzformált B-sejtes non-Hodgkin lymphomás beteggel végeztek. Továbbá, azokat a gyógyszer-mellékhatásokat, melyek ** -gal vannak megjelölve, egy olyan vizsgálatban figyelték meg, ahol 204 beteg kapott Zevalint konszolidációs terápiaként első vonalbeli remissziós indukció után, amennyiben ez indokolt volt. Azok a gyógyszer-mellékhatások, melyeket csak a forgalomba kerülés után tapasztaltak, és melyeknek a gyakorisága nem állapítható meg, a "nem ismert" jelöléssel kerültek felsorolásra.

Az alábbi gyógyszer-mellékhatások gyakoriságuk és szervrendszerenkénti csoportosítás (MedDRA) alapján kerültek felsorolásra.

A gyakorisági csoportok az alábbi egyezményes beosztás szerint kerültek meghatározásra: (nagyon gyakori $\geq 1/10$, gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$, nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$, ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$, nagyon ritka $< 1/10\ 000$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A rituximab-előkezelés utáni Zevalin alkalmazás során a klinikai vizsgálatok, vagy a forgalomba kerülés utáni felügyelet során jelentett gyógyszer-mellékhatások.

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés*	Sepsis*, Tüdőgyulladás*, Húgyúti fertőzés, Oralis candidiasis			
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Tumoros fájdalom, Myelodisplasiaszindróma/Akut myeloid leukaemia*, **		Meningeoma	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia, Leukocytopenia, Neutropenia, Anaemia*	Lázás neutropenia, Pancytopenia*, Lymphocytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenységi reakció			
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Anorexia			
Pszichiátriai kórképek		Szorongás, Álmatlanság			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés Fejfájás			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Tachycardia		

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek	Petechia**	Thrombocytopeniás haemorrhagia* Hypertonia** Hypotonia**		Thrombocytopeniás intracranialis haemorrhagia*	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés, nátha			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Hányás, Hasi fájdalom Hasmenés, Emésztési zavar, Torok irritációja, Székrekedés			
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Amenorrhoea**			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés, Viszketés			Mucocutan reakciók (beleértve a Stevens Johnson szindrómát is)*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Ízületi fájdalom, Izomfájdalom, Hátfájás, Nyaki fájdalom			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia, Pyrexia, Hidegrázás, Fáradékonyság**	Fájdalom, Influenzaszerű tünetek, Rossz közérzet, Perifériás ödéma, Fokozott izzadás			Extravasatio és azt követő az injekció beadási helyén fellépő reakciók, A lymphomát körülvevő szövetek károsodása és a lymphoma oedemája miatti szövődmények
* megfigyeltek halálos kimenetelt ** annál a vizsgálatnál figyelték meg, ahol 204 beteg kapott Zevalint konszolidációs terápiaként első vonalbeli remissziós indukció után.					

A táblázatban az adott reakció, szinonimái és a vele összefüggő tünetek leírására legmegfelelőbb MedDRA kifejezés szerepel.

- Vérbérendszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A haematológiai toxicitás nagyon gyakori a klinikai vizsgálatok során, és ez dózis-korlátozó hatású (lásd még „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” pont)

A thrombocyták és granulocyták számának legalacsonyabb értékéig eltelt idő középértéke a kezelés megkezdése után körülbelül 60 nap. Relapszusos vagy refrakter NHL indikáció mellett végzett klinikai vizsgálatokban 3. vagy 4. fokú thrombocytopeniáról számoltak be, 13 és 21 nap közötti átlagos felépülési idővel, és 3. vagy 4. fokú neutropeniáról 8 és 14 nap közötti átlagos felépülési idővel. Az első vonalbeli remisszió-indukciót követő konszolidációs Zevalin-kezelés után a vérkép rendeződéséig eltelt medián időtartam 20 és 35 nap volt 3. vagy 4. fokú thrombocytopenia, valamint 20 és 28 nap 3. vagy 4. fokú neutropenia esetén.

- Fertőző betegségek és parazitafertőzések

- Öt klinikai vizsgálatból származó adatok, melyet 349 relapszusba került vagy a kezelésre refrakter low-grade, follicularis lymphomás vagy transzformált B-sejtes non-Hodgkin lymphomás beteggel végeztek:
A Zevalin-kezelés során az első 13 hét alatt a betegeknél nagyon gyakran léptek fel fertőzések. Általában 3. és 4. fokú fertőzéseket jelentettek. A követés során gyakran fordultak elő fertőzések. Ezek közül a 3. fokú gyakori volt, a 4. fokú nem volt gyakori.
- 204 beteg kapott Zevalint konszolidációs terápiaként első vonalbeli remissziós indukció után, az innen származó adatok:
Nagyon gyakran figyeltek meg fertőzéseket.
A fertőzések lehetnek bakteriálisak, gombásak, vírusosak, beleértve a látens vírus reaktiválódását.

- Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Extravazációról és az emiatt az infúzió beadási helyén kialakuló reakciókról érkezett jelentés, pl. infúzió helyén jelentkező dermatitis, hámlás, fekély.

A Zevalin-hoz kapcsolódó sugárzás károsíthatja a lymphoma körüli szöveteket, és a lymphoma duzzanata miatt szövődeményeket okozhat.

- Immunrendszeri betegségek és tünetek

Öt klinikai vizsgálatból származó adatok, melyet 349 relapszusba került vagy a kezelésre refrakter low-grade, follicularis lymphomás vagy transzformált B-sejtes non-Hodgkin lymphomás beteggel végeztek:

Zevalin adása után gyakran észleltek túlérzékenységi reakciókat. Súlyos (3-4. fokú) túlérzékenységi reakciók (beleértve az anaphylaxiát is) a betegek kevesebb mint 1%-ánál jelentkeztek (lásd még „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” pont).

- Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)
 - Következményes rosszindulatú elváltozások

Terápiarezisztens vagy visszeső NHL:

Myelodysplasiás szindrómát (MDS)/akut myeloid leukaemiát (AML) a négy vizsgálatban Zevalin-kezelésre besorolt, visszaeső vagy terápiarezisztens NHL-ban szenvedő 211 beteg közül tizenegy esetében jelentettek.

Konszolidációs kezelés:

A Zevalin konszolidációs kezelés hatásosságát és biztonságosságát az első vonalbeli kemoterápiára reagáló, előrehaladott follicularis lymphomában szenvedő betegek bevonásával értékelő vizsgálat (4. vizsgálat, 5.1 pont) körülbelül 7,5 évének leteltével elvégzett végleges elemzés alapján a Zevalin-karon az első vonalbeli kemoterápiát követően Y-90 Zevalinnal kezelt 204 beteg közül 26 (12,7%) betegnél alakult ki második primer malignus daganat, míg a kontroll-karon 14 (6,8%) betegnél. 7,3 éves medián követési idő mellett a Zevalin-kezelést követően 7 betegnél (3,4%, 7/204) diagnosztizáltak MDS/AML-t, ezzel szemben a kontroll-karon egy betegnél (0,5%, 1/205). Második primer malignus daganat miatt a Zevalin-karon 8 (3,9%) beteg halálozott el, ezzel szemben a

kontroll-karon 3 (1,5%) beteg. MDS/AML miatt a Zevalin-karon öt beteg (2,5%) halálozott el, ezzel szemben a kontroll-karon egyetlen beteg sem.

Az alkilezőszerekkel történt kezelést követően kialakuló következményes myelodysplasia vagy leukaemia kockázata jól ismert.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatokban maximum 19,2 MBq/kg dózisban adtak Zevalint. Megfigyeltek előre várt haematológiai toxicitást, amely 3. vagy 4. fokú volt. A betegek ezekből a toxicitási tünetekből felépültek, a túladagolós esetek nem jártak súlyos vagy végzetes kimenetelű következményekkel.

A [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin túladagolásnak nincsen ismert specifikus ellenszere. A kezelés a Zevalin leállításából és támogató terápiából áll, amely magában foglalhatja növekedési faktorok alkalmazását. Amennyiben erre lehetőség van, autológ őssejt támogatást kell alkalmazni a haematológiai toxicitás kezelésére.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Különböző terápiás radiofarmakonok, ATC kód: V10XX02

Hatásmechanizmus

Az ibritumomab-tiuxetán a CD20 B-sejt antigénre specifikus rekombináns egér IgG₁ kappa monoklonális antitest. Az ibritumomab-tiuxetán célpontja a CD20 antigén, amely a malignus és normális B-lymphocyták felszínén helyezkedik el. A B-sejtek érése során a CD20 először a B-lymphoblast (pre-B-sejt) középső stádiumában expresszálódik, és a B-sejtek plazmasejttéérésének végső fázisában tűnik el. Nem válik le a sejtfelszínről és nem internalizálódik antitest-kötődéssel.

A [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett ibritumomab-tiuxetán specifikusan CD20 antigént expresszáló B-sejtekhez kötődik, ideértve a malignus sejteket is. Az ittrium-90 izotóp tiszta béta sugárzó és átlagos hatótávolsága mintegy 5 mm. Ez eredményezi azt a képességét, hogy mind a megcélzott, mind a szomszédos sejteket elpusztítja.

A konjugált antitest CD20 antigénre vonatkozó látszólagos affinitási állandója megközelítőleg 17 nM. A kötődési minta erősen korlátozott, más leukocytákra, illetve másfajta humán szövetekre nem ad kereszt-reaktivitást.

A keringésben lévő B-sejtek eltávolítására rituximab-előkezelés szükséges, amelynek segítségével a ibritumomab-tiuxetán [⁹⁰Y] specifikusabban a lymphoma B-sejtekre adhatja le a sugárzást. A rituximab az engedélyezett monoterápiához képest csökkentett dózisban kerül beadásra.

Farmakodinámiás hatások

A [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin-kezelés a normális CD20+ B-sejtek kiürülését is előidéz. Farmakodinámiás elemzéssel kimutatták, hogy ez csak ideiglenes hatás; a normális B-sejtek felépülése 6 hónapon belül megkezdődött és a B-sejtek számának medián értéke a kezelést követő 9 hónapon belül újra a normális tartományban volt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Zevalin terápiás kezelés biztonságosságát és hatásosságát két multicentrikus vizsgálatban értékelték, melyekben összesen 197 beteg vett részt. A Zevalin terápiás protokollt két lépcsőben (lásd 4.2 pont) alkalmazták. Ezen túlmenően a [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett ibritumomab-tiuxetánt csökkentett dózisban alkalmazva egy összesen 30, enyhe thrombocytopeniában (thrombocytaszám: 100 000 - 149 000 sejt/mm³) szenvedő beteg bevonásával elvégzett harmadik vizsgálatban a Zevalin terápiás protokoll egy változatának biztonságosságát és hatásosságát is meghatározták.

Az 1. vizsgálat 54, a rituximab kezelésre refrakter follicularis lymphomába visszaesett beteg bevonásával elvégzett egykarú vizsgálat volt. A betegeket akkor tekintették rezisztensnek, ha megelőzőleg a rituximabbal végzett legutóbbi kezelésük nem eredményezett komplett vagy részleges választ, vagy pedig a betegség progressziójáig eltelt idő (TTP - time to disease progression) < 6 hónap volt. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a IWRC (International Workshop Response Criteria) használatával mért teljes válaszarány (ORR - overall response rate) volt. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a betegség progressziójáig eltelt idő (TTP) és a válasz időtartama (DR - duration of response). Egy másodlagos elemzésben a Zevalin terápiás protokollra adott objektív választ hasonlították össze a legutóbbi rituximab kezeléssel, a Zevalin terápiás protokollt követő válasz átlagos időtartama 6 hónap volt szemben a 4 hónappal. Az ebből a vizsgálatból származó adatok összegzése az 1. táblázatban található meg.

A 2. vizsgálat randomizált, kontrollált, multicentrikus vizsgálat volt a Zevalin terápiás protokoll és a rituximab kezelés összehasonlítására. A vizsgálatban 143 olyan rituximab-kezelésben még nem részesült beteg vett részt, akik alacsony fokozatú vagy follicularis non-Hodgkin lymphomában (NHL), vagy transzformált B-sejtes NHL-ben szenvedtek és visszaestek vagy terápiarezisztensek voltak. Összesen 73 beteg részesült a Zevalin terápiás protokollban és 70 beteg kapott rituximabot intravénás infúzióban hetente négyszer 375 mg/m² dózisban. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az ORR meghatározása volt az IWRC használatával (lásd a 2. táblázatban). Az ORR szignifikánsan magasabb volt (80% vs. 56%; p = 0,002) a Zevalin terápiás protokollal kezelt betegek esetében. A másodlagos végpontok, a válasz időtartama és a progresszióig eltelt idő a két kezelési karon nem mutatott szignifikáns eltérést egymástól.

2. Táblázat A hatásossági adatok összegzése relapszusba került/refrakter low-grade follicularis non-Hodgkin lymphomás (NHL), illetve transzformált B-sejtes NHL-es betegeknél.

	1. vizsgálat		2. vizsgálat	
	Zevalin terápiás rezsim N = 54	Zevalin terápiás rezsim N = 73	Zevalin terápiás rezsim N = 70	Rituximab N = 70
Teljes válaszarány (%)	74	80	56	56
Komplett válaszarány (%)	15	30	16	16
CRu arány ² (%)	0	4	4	4
Medián DR ^{3,4} (Hónap) [Tartomány ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]	11,8 [1,2-24,5]
Medián TTP ^{3,6} (Hónap) [Tartomány ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]	10,1 [0,7-26,1]

¹IWRC: Nemzetközi workshop válasz kritériumok.

²CRu: Meg nem erősített komplett válasz.

³A megfigyelt tartománnyal becsülve.

⁴A válasz időtartama: a válasz fellépésétől a betegség progressziójáig eltelt időtartam.

⁵“+” folyamatban lévő választ jelez.

⁶Betegség progressziójáig eltelt idő: az első infúziótól a betegség progressziójáig eltelt időtartam.

A 3. vizsgálat egy olyan egy fázisú vizsgálat volt, amelyben 30 visszaeső vagy terápiarezisztens alacsony fokozatú, follicularis vagy transzformált B-sejtes NHL beteg vett részt, akiknek enyhe thrombocytopeniájuk (thrombocytaszám: 100 000 – 149 000 sejt/mm³) volt. A vizsgálatból kizártak

minden olyan beteget, aki $\geq 25\%$ lymphomás csontvelői érintettséggel rendelkezett és/vagy csontvelői tartalékja károsodott volt. A betegeket akkor tekintették úgy, hogy csontvelői tartalékuk károsodott, ha a következőkben felsoroltak valamelyike fennállt náluk: a korábbiakban elvégzett myeloablatív kezelés összejtes támogatással; a korábbiakban az aktív csontvelő $>25\%$ -át érintő külső besugárzás; $< 100\ 000$ sejt/mm³ thrombocytaszám; vagy < 1500 sejt/mm³ neutrophil granulocytaszám. Ebben a vizsgálatban a módosított Zevalin terápiás protokollt használták egységnyi testsúlyra eső alacsonyabb [⁹⁰Y]-Zevalin aktivitás (11,1 MBq/kg) alkalmazásával. Objektív, tartós klinikai választ figyeltek meg [67% ORR (95% CI: 48 – 85%), a DR középértéke 11,8 hónap (értéktartomány: 4 – 17 hónap) volt és haematológiai toxicitás (lásd 4.8 pont) nagyobb incidenciával fordult elő, mint az 1. és a 2. vizsgálatban.

A 4. vizsgálat a Zevalin konszolidációs kezelés biztonságosságát és hatásosságát vizsgálta az első vonalbeli kemoterápiára reagáló, előrehaladott follicularis lymphomában szenvedő betegek esetén. A legfontosabb bekerülési feltételek a következők voltak: CD20+ follicularis lymphoma I. vagy II. stádium; III. vagy IV. stádium a diagnózis időpontjában; normál perifériás kvantitatív vérkép, a csontvelő $< 25\%$ -os érintettsége; ≥ 18 éves életkor; az első vonalbeli kemoterápiás ciklus után végzett fizikális vizsgálat, CT és csontvelőbiopszia alapján megállapított teljes (CR/Cru) vagy részleges (PR) válaszreakció. Az indukciós kezelés befejezése után a betegeket Zevalinra (250 mg/m² rituximab a -7. és a 0. napon, melyet a 0. napon 15MBq/tskg Zevalin adása követ; maximális dózis 1200 MBq; [n=208]) randomizálták vagy nem részesültek további kezelésben (kontroll-csoport; n=206). Az indukciós kezeléseket a következőket foglalták magukba: CVP n=106, CHOP (-szerű) n=188, fludarabin kombinációk n=22, klorambucil n=39 és rituximab kemoterápiás kombinációk n=59. A medián progressziómentes túlélés (progression free survival – PFS) 2,9 éves medián követési idő elteltével került kiszámításra. A PFS 13,5 hónapról (kontroll-csoport) 37 hónapra emelkedett (Zevalin; $p<0,0001$; HR 0,465). Az indukciót követően CR-t vagy PR-t mutató betegek alcsoportjában az átlagos PFS 6,3 versus 29,7 hónap ($p<0,0001$; HR 0,304), illetve 29,9 versus 54,6 hónap ($p=0,015$; HR 0,613) volt. A Zevalin-konszolidációt követően a PR-t mutató betegek 77%-a CR-t mutatott az indukciós kezelés után. Azoknál a betegeknél, akiknél a válaszreakció jellege a Zevalin alkalmazását követően PR-ről CR-re változott, szignifikánsan hosszabb volt a medián progressziómentes túlélési idő (986 nap), mint azoknál a betegeknél, akik státusza továbbra is PR volt (medián progressziómentes túlélési idő 460 nap, $p=0,0004$). Összesen 87%-nál alakult ki CR(u); 76%-nál CR és 11%-nál CRu.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Olyan betegeknél, akik 250 mg/m² rituximab intravénás infúzióját követően 14,8 MBq/kg [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin intravénás injekcióját kapták, az ibritumomab-tiuxetán [⁹⁰Y]effektív szérumszfélezési idejének középértéke 28 óra volt.

Mivel az ⁹⁰Y stabil komplexet alkot az ibritumomab-tiuxetánnal, a radioaktív jelzés biológiai eloszlása az ellenanyag biológiai eloszlását követi. Az ⁹⁰Y által kibocsátott béta-részecskék sugárzása az izotóp körüli 5 mm sugarú területen történik.

Klinikai vizsgálatokban a rituximab előkezelés után alkalmazott [⁹⁰Y]-izotóppal jelölt Zevalin jelentős sugárdózist jelent a herékre nézve. A petefészket ért sugárdózis mértékét még nem állapították meg. Fennáll a kockázata, hogy a rituximab előkezelés után alkalmazott [⁹⁰Y]-izotóppal jelölt Zevalin toxikus hatással bír a férfi és női ivarszervekre (lásd 4.4 és 4.6 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az egyszeri és ismételt dózistoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

A [⁹⁰Y] vagy [¹¹¹In] radioaktív izotóppal jelzett ibritumomab-tiuxetánnal egérben végzett biológiai eloszlási vizsgálatokból származó humán sugárzási dózisbecslések elfogadható besugárzást jósoltak a normális humán szövetekre, a csontvázra és a csontvelőt érő besugárzás korlátozott szintjeivel. A kapcsoló kelát tiuxetán stabil komplexet alkot az itrium-90 és indium-111 radioaktív izotópokkal és csak elhanyagolható degradáció várható a radiolízis következtében.

A nem-radioaktív vegyülettel végzett egyszeri és ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok cynomolgus majomban nem jeleztek más kockázatot, mint az önmagában alkalmazott ibritumomab-tiuxetán vagy annak rituximabbal kombinációban történt alkalmazásából eredő várt B-sejt deplécio. A reprodukciós és fejlődési toxicitásra vonatkozó vizsgálatokat nem végeztek.

A Zevalin mutagén és karcinogén potenciáljának tanulmányozására vizsgálatokat nem végeztek. A radioaktív jelzésből származó ionizáló sugárzás expozíció következtében a mutagén és karcinogén hatások kockázatát számításba kell venni.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Ibritumomab-tiuxetánt tartalmazó injekciós üveg:

Nátrium-klorid
injekcióhoz való víz

Nátrium-acetát ampulla:

Nátrium-acetát
injekcióhoz való víz

Beállító puffert tartalmazó injekciós üveg:

Dinátrium-foszfát-dodekahidrát
Humán albumin oldat
Hígított sósav (pH beállításhoz)
Pentetasav
Kálium-klorid
Kálium-dihidrogén-foszfát
Nátrium-klorid
Nátrium-hidroxid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 12. pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A Zevalin és az infúziós készletek között inkompatibilitást nem figyeltek meg.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

66 hónap.

A radioaktív jelölést követően azonnali felhasználás javasolt. Használat közbeni kémiai és fizikai stabilitását 8 óráig igazolták 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten és fénytől védett helyen tárolva.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti csomagolásban tárolandó.

A radioaktív gyógyszerek tárolásának meg kell felelnie a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti jogszabályoknak.

A radioaktívan jelölt gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Zevalin készlet formájában kerül kiszállításra, az ittrium-90 (⁹⁰Y) radioaktív izotóppal jelzett ibritumomab-tiuxetán elkészítésére.

A Zevalin az alábbiakból egyet-egyet tartalmaz:

Ibritumomab-tiuxetán injekciós üveg: 2 ml oldatot tartalmazó I. típusú (teflon bevonatú brómbutil) gumidugóval lezárt üveg.

Nátrium-acetát injekciós üveg: 2 ml oldatot tartalmazó I. típusú (teflon bevonatú brómbutil) gumidugóval lezárt üveg.

Beállító puffert tartalmazó injekciós üveg: 10 ml oldatot tartalmazó I. típusú (teflon bevonatú brómbutil) gumidugóval lezárt üveg.

Reakcióhoz injekciós üveg: I. típusú (teflon bevonatú brómbutil) gumidugóval lezárt üveg.

Kiszerezési egység: 1 készlet.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános figyelmeztetés

Radioaktív gyógyszereket csak arra feljogosított személy vehet át, használhat és adhat be, meghatározott klinikai körülmények közt. Átvételük, tárolásuk, használatuk, szállításuk és megsemmisítésük a vonatkozó szabályozás és/vagy az illetékes hivatalos szerv megfelelő engedélyei alapján történhet.

A radioaktív gyógyszerek elkészítése során ügyelni kell a sugárzással kapcsolatos biztonsági követelmények, valamint a gyógyszerekre vonatkozó minőségi követelmények betartására is. Az aszepszis érdekében megfelelő óvintézkedéseket kell tenni.

A készlet tartalmát kizárólag az ittrium-90 izotóppal jelzett ibritumomab-tiuxetán elkészítéséhez szabad felhasználni, és nem szabad a betegnek közvetlenül beadni anélkül, hogy először az elkészítési eljárást elvégezték volna.

A gyógyszer alkalmazás előtti azonnali elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban.

Amennyiben a tartályok sértetlensége a készítmény elkészítése során bármikor kérdésessé válik, a készítményt nem szabad felhasználni.

A gyógyszer beadása során minimalizálni kell a gyógyszer szennyeződésének, illetve a gyógyszert beadó személyzet sugárterhelésének kockázatát. A megfelelő árnyékolás alkalmazása kötelező.

A készlet tartalma elkészítés előtt nem radioaktív. Az ittrium-90 izotóp hozzáadása után kapott készítményt azonban megfelelő módon le kell árnyékolni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Minden fel nem használt terméket és hulladék anyagot, radioaktív hulladékként az engedélyezett úton kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/03/264/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. január 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. január 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

11. VÁRHATÓ SUGÁRTERHELÉS

Az ittrium-90 nagy energiájú béta-részecskék kibocsátásával bomlik, fizikai felezési ideje 64,1 óra (2,67 nap). A radioaktív bomlás terméke a stabilis cirkónium-90. Az ittrium-90 béta-sugárzás (χ_{90}) átlagos úthossza a szövetekben 5 mm.

A becsült abszorbeált sugárdózis értékeinek elemzését a gammasugárzó radioaktív [^{111}In] izotóppal jelzett Zevalinnal végzett kvantitatív képalkotás, vérminta gyűjtés és a MIRDSE3 számítógépes program segítségével végezték el. A radioaktív [^{111}In] izotóppal jelzett Zevalin képalkotó dózisát mindig közvetlenül a rituximab egy 250 mg/m² dózisú infúzióját követően adták be, amelynek célja a perifériás CD20+ sejtek kiürítése és a biológiai eloszlás optimalizálása volt. A radioaktív [^{111}In] izotóppal jelzett Zevalin adagolását követően teljes test szkennelést végeztek maximum 8 időpontban, mind anterior, mind posterior irányból. A vörös csontvelő retenciós idejének kiszámítására vérmintákat vettek maximum 8 időpontban.

Radioaktív [^{111}In] izotóppal jelzett Zevalin-nal végzett dozimetriás vizsgálatok alapján az egyes szervek becsült sugárterhelését 15 MBq/kg és 11 MBq/kg aktivitású, radioaktív [^{90}Y] izotóppal jelzett Zevalin adagolását követően, a MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry) szerint számították ki (3. táblázat). A normális szervek becsült abszorbeált sugárdózisa lényegesen az elfogadott biztonsági felső korlát alatt volt. Az egyes betegek dozimetriás eredményei alapján a radioaktív [^{90}Y] izotóppal jelzett Zevalin toxicitása nem mondható meg előre.

3. táblázat
A [⁹⁰Y] izotóppal jelzett Zevalin becsült abszorbeált dózisa

Szerv	Medián	[⁹⁰ Y]-Zevalin mGy/MBq Tartomány
Lép ¹	9,4	1,8 – 20,0
Máj ¹	4,8	2,9 – 8,1
Hátsó vastagbél ¹	4,7	3,1 – 8,2
Elülső vastagbél ¹	3,6	2,0 – 6,7
Szív ¹	2,9	1,5 – 3,2
Tüdők ¹	2,0	1,2 – 3,4
Herék ¹	1,5	1,0 – 4,3
Vékonybél	1,4	0,8 – 2,1
Vörös csontvelő ²	1,3	0,6 – 1,8
Húgyhólyag ³	0,9	0,7 – 1,3
Csontfelszín ²	0,9	0,5 – 1,2
Petefészkek ³	0,4	0,3 – 0,5
Méh ³	0,4	0,3 – 0,5
Mellékvesék ³	0,3	0,2 – 0,5
Agy ³	0,3	0,2 – 0,5
Emlők ³	0,3	0,2 – 0,5
Epehólyag ³	0,3	0,2 – 0,5
Izom ³	0,3	0,2 – 0,5
Hasnyálmirigy ³	0,3	0,2 – 0,5
Bőr ³	0,3	0,2 – 0,5
Gyomor ³	0,3	0,2 – 0,5
Csecsemőmirigy ³	0,3	0,2 – 0,5
Pajzsmirigy ³	0,3	0,2 – 0,5
Vesék ¹	0,1	0,0 – 0,3
Teljes test	0,5	0,4 – 0,7

1 Szerv ROI (region of interest)

2 Keresztcsont ROI

3 Teljes test ROI

12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

Az elkészítést megelőzően gondosan olvassa el az összes útmutatást.

Megfelelő aszeptikus technikát és a radioaktív anyagok kezelésével kapcsolatos elővigyázatossági intézkedéseket kell alkalmazni.

Az [⁹⁰Y] izotóppal jelzett Zevalin elkészítése és radiokémiai tisztaságának meghatározása alatt vízhatlan kesztyűket kell viselni

A sugárvédelmi óvintézkedéseket a helyi szabályozásoknak megfelelően meg kell tenni, mivel a radiofarmakonok alkalmazása külső sugárzás, illetve a kiömlött vizelettel, hányadékkal, stb. való kontamináció révén mások számára is kockázatot jelent.

Az itrium-90 jellemzői

- Az itrium-90-re a következő minimális jellemzők javasoltak:

Radioaktív koncentráció a felhasználás idejében	1,67 - 3,34 GBq/ml
A felhasználás idejében rendelkezésre álló teljes kinyerhető aktivitás	$\geq 1,48$ GBq megfelel 0,44 ml – 0,89 ml itrium-90 oldatnak
HCl koncentráció	0,035-0,045 M
Klorid azonosítás	Pozitív
Itrium azonosítás	Pozitív
Az itrium-90 klorid oldat radiokémiai tisztasága	$\geq 95\%$ szabad ionos itrium-90
Bakteriális endotoxinok	≤ 150 EU/ml
Sterilitás	Nincsen baktérium telep növekedés
Radionuklidos tisztaság: stroncium-90 tartalom	$\leq 0,74$ MBq stroncium-90 / 37 GBq itrium-90
Fémszennyeződések	
Összes fém*	≤ 50 ppm
Egyes fémek*	≤ 10 ppm fajtanként

* A fémek felvételének a specifikus gyártási eljárásen kell alapulnia. Ezeknek a fémeknek a kontrollja akár eljárás validálás, akár felszabadítási teszt segítségével érhető el.

- További vizsgálatok, amelyek szükségesek lehetnek az alkalmasság meghatározásához:

Eljárás-specifikus szennyeződések:

Teljes szerves szén (pl. szerves kelátképzők)	A mennyiségileg kimutatható szint alatt*
Az eljárás során keletkező maradványanyagok (pl. ammónia, nitrát)	A mennyiségi leg kimutatható szint alatt*
Összes alfa szennyeződés	A mennyiségileg kimutatható szint alatt*
Összes egyéb béta szennyeződés (nem stroncium-90)	A mennyiségileg kimutatható szint alatt*
Összes gamma szennyeződés	A mennyiségi leg kimutatható szint alatt*

* Ha a mennyiségileg kimutatható küszöb felett van, szükséges felszabadítási tesztként bevenni, vagy az eljárás validálása útján ellenőrizni.

Útmutatás a Zevalin radioaktív jelölésére itrium-90-nel:

A fentebb részletezetten meghatározott minőségű steril, pirogénmentes itrium-90 kloridot kell használni a [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin előállításához.

A radioaktív jelölés előtt a hűtőszekrényben tartott hideg Zevalin készletet hagyni kell 25°C-os szobahőmérsékletre felmelegedni.

A készletben lévő minden inaktív injekciós üveg gumidugóját és az itrium-90-klorid injekciós üveget tisztítsa meg erre alkalmas alkoholos törlővel, majd hagyja a levegőn megszáradni.

Az elkészítéshez helyezze a készletben található hideg reakcióüveget egy alkalmas műanyaggal bélelt ólomárnyékolásba.

1. lépés: Töltse át a nátrium-acetát oldatot a reakcióüvegbe

1 ml ürtartalmú steril fecskendő használatával töltse át a nátrium-acetát oldatot a reakcióüvegbe. A nátrium-acetát térfogata egyenlő a 2. lépésben bevitelre kerülő ittrium-90 klorid térfogatának 1,2-szeresével.

2. lépés: Töltse át az ittrium-90 kloridot a reakcióüvegbe

Aszeptikus módon töltsön 1500 MBq ittrium-90 kloridot egy 1 ml ürtartalmú steril fecskendővel az 1. lépésben bevitt nátrium-acetátot tartalmazó reakcióüvegbe. Keverje össze teljesen a reakcióüveg teljes belső falának befedésével. A keverést a reakcióüveg felfordításával, görgetéssel végezze elkerülve a habképződést és az oldat felkeverését.

3. lépés: Töltse át az ibritumomab-tiuxetán oldatot a reakcióüvegbe

Egy 2-3 ml térfogatú steril fecskendő használatával töltsön be 1,3 ml ibritumomab-tiuxetán oldatot a reakcióüvegbe. Keverje össze teljesen a reakcióüveg belső falának befedésével. A keverést a reakcióüveg felfordításával, görgetéssel végezze elkerülve a habképződést és az oldat felkeverését.

Inkubálja az ittrium-90 klorid/acetát/ibritumomab-tiuxetán oldatot öt percen keresztül szobahőmérsékleten. Hat percnél hosszabb vagy négy percnél rövidebb jelzési idő nem megfelelő radioinkorporációt fog eredményezni.

4. lépés: Adja hozzá a beállító puffert a reakcióüveghez

Egy nagy belső átmérőjű tűvel (18-20 G) felszerelt 10 ml-es fecskendővel szívja fel a 10 ml ösztérfogatú beállító puffert.

Az 5 perces inkubációs idő után a nyomás normalizálása érdekében szívjon ki azonos térfogatú levegőt a reakcióüvegből, mint amennyi beállító puffert ad majd hozzá, majd ezután azonnal finoman folyassa végig a beállító puffert a reakcióüveg oldalán, befejezve az inkubálást. A keveréket ne habosítsa, ne rázza és ne keverje fel.

5. lépés: A [⁹⁰Y]-radioaktív izotóppal jelzett Zevalin specifikus radioaktivitásának meghatározására.

Az izotóppal jelzett készítmény addig tekinthető radiokémiaiilag tisztának, amíg az ittrium-90 több mint 95%-a van beépülve a monoklonális antitestbe.

A betegnek történő beadás előtt az elkészített [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin százalékos radioinkorporációját az alábbiakban körvonalazott eljárás szerint kell meghatározni.

Figyelem: A betegnek beadott dózis ne haladja meg az 1200 MBq értéket.

Utasítások a százalékos radioinkorporáció meghatározására

A radiokémiai tisztaság meghatározására instant vékonyréteg kromatográfia (ITLC Instant Thin Layer Chromatography) segítségével történik a következő eljárás szerint.

A Zevalin készlettel nem szállított szükséges anyagok:

- Futtató kamra a kromatográfiához
- Mobil fázis: 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, bakteriosztatikum-mentes
- ITLC szalagok (pl.: ITLC TEC-kontroll kromatográfiás szalagok, Biodex, Shirley, New York, USA, Art. Nr. 150-772 vagy azzal egyenértékű, méretek: körülbelül 0,5-1 cm x 6 cm)

- Szcintillációs injekciós üvegek
- Folyadék szcintillációs koktél (pl. Ultima Gold, katalógusszám: 6013329, Packard Instruments, USA vagy azzal egyenértékű)

Mérési eljárás:

- 1.) Adjon kb. 0,8 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot a futtató kamrába, figyelve, hogy a folyadék ne érje el az 1,4 cm-es start jelet az ITCL csíkon.
- 2.) Egy 25 – 26 G belső átmérőjű tűvel ellátott 1 ml-es inzulinos fecskendő segítségével helyezzen egy függő csepp (7-10 µl) [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin-t az ITLC csík start pontjára. Egyszerre csak egy csíkra cseppentsen, és futtasson három ITLC csíkot. Szükséges lehet az ITLC csíkokra történő felvitel előtt az [⁹⁰Y] radioaktív izotóppal jelzett Zevalin-t felhígítani (1:100).
- 3.) Helyezze az ITLC csíkot a futtató kamrába és hagyja az oldószer frontot az 5,4 cm jel fölé vándorolni.
- 4.) Vegye ki az ITLC csíkot, és vágja félbe a 3,5 cm-es vágási vonalnál. Mindkét felet helyezze külön szcintillációs üvegcsékbe, amelyekhez 5 ml LSC koktélt kell hozzáadni (pl. Ultima Gold, katalógus sz. 6013329, Packard Instruments, USA vagy azzal egyenértékűt). Mérje le mindkét üvegcsét béta-számlálóban vagy más megfelelő számlálóban egy percig (CPM), rögzítse a nettó beütésszámot, korrigálva a háttérrel.
- 5.) Az átlagos radiokémiai tisztaságot (Radiochemical Purity RCP) a következőképpen számítsa ki:
- 6.) Átlagos Radiokémiai tisztaság % =
$$\frac{\text{nettó CPM alsó fél} \times 100}{\text{nettó CPM felső fél} + \text{nettó CPM alsó fél}}$$
- 7.) Ha az átlagos radiokémiai tisztaság kevesebb mint 95%, a készítményt nem szabad alkalmazni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja vállalja, hogy elvégzi azokat a vizsgálatokat és kiegészítő gyógyszerbiztonsági tevékenységeket, amelyeket a gyógyszerbiztonsági tervben részleteztek és amelyeket a Kockázatkezelési terv 1.1-es verziójában, valamint a forgalomba hozatali engedély kérelmének 1.8.2-es moduljában lefektettek, és amelyek a Kockázatkezelési terv CHMP által engedélyezett további frissítéseiben szerepelnek.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zevalin 1,6 mg/ml készlet radioaktív infúziós gyógyszerekhez
Ibritumomab-tiuxetán [⁹⁰Y]

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ibritumomab-tiuxetánt tartalmazó injekciós üveg 3,2 mg 2 ml oldatban (1,6 mg/ml) feloldandó ibritumomab-tiuxetán* tartalmaz.

*rekombináns DNS-technológiával kínai hörcsög ováriumában (CHO) előállított és MX-DTPA kelátképzővel konjugált murin IgG₁ monoklonális antitest.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ibritumomab-tiuxetánt tartalmazó injekciós üveg:

Nátrium-klorid
injekcióhoz való víz

Nátrium-acetátot tartalmazó injekciós üveg:

Nátrium-acetát
injekcióhoz való víz

Beállító puffert tartalmazó injekciós üveg:

Humán albumin oldat
Nátrium-klorid
Dinátrium-foszfát-dodekahidrát
Nátrium-hidroxid
Kálium-dihidrogén-foszfát
Kálium-klorid
Pentetasav
Hígított sósav
Injekcióhoz való víz

További információkért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Készlet radioaktív infúziós gyógyszerhez

Egy darab ibritumomab-tiuxetánt tartalmazó injekciós üveg.

2 ml nátrium-acetát oldat

10 ml beállító puffer

Üres reakcióüveg (10 ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag erre engedéllyel rendelkező személyzet alkalmazhatja.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A radioaktív jelölést követően azonnali felhasználás javasolt. A felnyitás utáni kémiai és fizikai stabilitást 8 órán keresztül bizonyították 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten és fénytől védett helyen.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani. A szennyezett anyagokat radioaktív hulladékként, az engedélyezett úton kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/03/264/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

IBRITUMOMAB-TIUXETÁN INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zevalin 1,6 mg/ml készlet radioaktív infúziós gyógyszerhez
Ibritumomab-tiuxetán oldat
Intravénás infúzió az elkészítést követően.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3,2 mg/2ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

NÁTRIUM-ACETÁTOT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zevalin 1,6 mg/ml készlet radioaktív infúziós gyógyszerhez
Nátrium-acetát oldat
Intravénás infúzió az elkészítést követően

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ
ADATOK
BEÁLLÍTÓ PUFFERT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG**

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zevalin 1,6 mg/ml készlet radioaktív infúziós gyógyszerhez
Beállító puffer oldat
Intravénás infúzió az elkészítést követően

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK
REAKCIÓÜVEG**

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zevalin 1,6 mg/ml készlet radioaktív infúziós gyógyszerekhez
Reakcióüveg.
Intravénás infúzió az elkészítést követően

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Üres

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Zevalin 1,6 mg/ml készlet radioaktív infúziós gyógyszerhez Ibritumomab-tiuxetán [⁹⁰Y]

Mielőtt elkezdenék alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zevalin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zevalin kezelés előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Zevalin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zevalin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A ZEVALIN ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Ez a gyógyszer kizárólag terápiás célból alkalmazható radioaktív gyógyszer.

A Zevalin egy, az ibritumomab-tiuxetán [⁹⁰Y] hatóanyag elkészítésére szolgáló készlet, amely egy radioaktív ittrium-90 (⁹⁰Y) anyaggal jelzett monoklonális ellenanyag. A Zevalin kötődik az egyes fehérvérsejtek (B-sejtek) felszínén található fehérjékhez (CD20), és besugárzás útján semmisíti meg ezeket.

A Zevalin a B-sejtes non-Hodgkin limfóma (NHL) egyes alfajaiban szenvedő betegek kezelésére szolgál (CD20+ indolens vagy transzformált B-sejtes NHL), ha a korábbi rituximabbal, egy másik monoklonális ellenanyaggal végzett kezelés nem hatott, vagy már hatástalanná vált (a kezelésre nem reagáló vagy visszaeső betegek).

A Zevalint kezelésben előzőleg nem részesült, follikuláris limfómában szenvedő betegek kezelésére is használják. Ilyenkor **állapotmegőrző** (konszolidációs) kezelésként alkalmazzák a kezdeti kemoterápia okozta csökkent limfómasejtszám (remisszió) javítására.

A Zevalin alkalmazása kismértékű radioaktív terhelést jelent. Kezelőorvosa és a nukleáris medicina szakorvos úgy döntött, hogy az Ön esetében a radioaktív gyógyszerrel elvégzendő eljárásból származó klinikai előny meghaladja a sugárzás miatti kockázatot.

2. TUDNIVALÓK A ZEVALIN KEZELÉS ELŐTT

Ön nem kaphat Zevalint

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az alábbiakra:
 - az ibritumomab-tiuxetánra, az ittrium-kloridra, vagy a Zevalin bármely egyéb segédanyagára, (felsorolásukat lásd a 6. „Mit tartalmaz a Zevalin” pontban).
 - a rituximabra vagy egyéb, egérből származó (murin eredetű) fehérjékre.

- ha terhes vagy szoptat (lásd a „Terhesség és szoptatás” pontot is).

A Zevalin fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Az alábbi esetekben nem javasolt a Zevalin alkalmazása, mert biztonságosságát és hatásosságát még nem vizsgálták:

- **Ha az Ön csontvelőjének több mint egynegyede** tartalmaz rosszindulatú, rendellenes sejteket.
- **Ha Ön külső besugárzást (a sugárterápia egy típusa) kapott** csontvelője több mint egynegyedére.
- **Ha csak Zevalint kap és a vérlemezkék száma kevesebb mint 100 000/mm³**
- **Ha a vérlemezkék száma kevesebb mint 150 000/mm³ a kemoterápia után**
- **Ha a fehérvérsejtek száma kevesebb mint 1500/mm³.**
- **Ha Ön csontvelő-átültetésben részesült vagy vérképző őssejteket kapott** a múltban.

Ha Önt más fehérvérjével kezelték a Zevalin megkezdése előtt (főként, ha a fehérvérjék egérből származtak), úgy nagyobb valószínűséggel alakulhat ki Önnél allergiás reakció. Ezért szükségessé válhat olyan vizsgálatok elvégzése, amelyek kimutatják a speciális ellenanyagokat.

Emellett a Zevalin alkalmazása nem ajánlott olyan non-Hodgkin limfómában szenvedő betegek esetén, akiknél a betegség az agyat és/vagy a gerincvelőt érinti, mert ilyen betegeket nem vontak be a klinikai vizsgálatokba.

Gyermekek

Gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nincs adat a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozóan, ezért a Zevalin alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt.

Idős betegek

Az idősebb (65 évet betöltött) betegekkel kapcsolatos adatok mennyisége korlátozott. A biztonságosság és a hatásosság vonatkozásában nem figyelhető meg különbség ennél a korcsoportnál a fiatalabb betegekhez képest.

Egyéb gyógyszerek és a Zevalin

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Kezelőorvosának elsősorban a növekedési faktort, pl. filgrasztomot alkalmazó kezeléseket a Zevalin adását megelőző három és a Zevalin-kezelést követő két hétig meg kell szakítania .

Ha fludarabin hatóanyagot tartalmazó kemoterápia után kevesebb mint 4 hónappal Zevalint kap, megnő annak a veszélye, hogy véresejtjei száma lecsökken.

Amennyiben oltást kell kapnia, kérjük közölje kezelőorvosával, hogy előzőleg Zevalin-kezelésben részesült.

Terhesség és szoptatás

A Zevalin alkalmazása terhesség alatt tilos. Kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet végez a terhesség kizárására. A fogamzóképes női és a férfibetegeknek megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Zevalin-kezelés alatt és annak befejezését követő egy évig.

Fennáll a veszélye annak, hogy a Zevalinnal történő ionizáló sugárzás károsítja a petefészkeket és a heréket. Kérdezze meg kezelőorvosát, mennyiben érintheti ez Önt, főleg, ha gyermeket tervez a jövőben.

A kezelés alatt és az annak befejezését követő 12 hónap alatt a szoptatás tilos.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Zevalin befolyást gyakorolhat a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre, mivel a szédülés gyakori mellékhatás. Kérjük, legyen óvatos, amíg biztosan meg nem győződik arról, hogy Önt ez nem érinti.

A Zevalin nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer adagonként maximum 28 mg nátriumot tartalmaz, a radioaktivitási koncentrációtól függően. Ezt kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A ZEVALIN-T?

A radioaktív gyógyszerek használatára, kezelésére és megsemmisítésére szigorú jogszabályok vonatkoznak. A Zevalin-t csak speciálisan kialakított, ellenőrzött területeken alkalmazzák. A készítményt csak a biztonságos alkalmazás terén képzett, képesített személyek kezelhetik és adhatják be Önnek. Ezek a személyek különös gonddal fognak eljárni a készítmény biztonságos alkalmazása érdekében, és mindenről tájékoztatják Önt, amit csinálnak.

A Zevalin adagja függ testsúlyától, vérlemezkeszámától és attól, milyen betegségre alkalmazzák Önnél a Zevalint (terápiás javallat). A maximális adag nem lépheti túl az 1200 MBq-t (= megabecquerel, a radioaktivitás mértékegysége).

A Zevalint egy másik gyógyszerrel együtt alkalmazzák, mely a rituximab nevű hatóanyagot tartalmazza.

Ön 7-9 nap eltéréssel egy egészségügyi intézményben végzett 2 kezelés alkalmával összesen 3 infúziót kap.

- Az 1. napon egy rituximab infúziót kap.
- A 7., 8. vagy 9. napon egy rituximab infúziót kap, melyet röviddel utána (4 órán belül) egy Zevalin infúzió követ.

A készítmény ajánlott adagja:

Folikuláris limfómában szenvedő betegek konszolidációs kezelésére:

- A szokásos adag 15 MBq/testsúly-kilogramm.

Visszaeső vagy kezelésre nem reagáló non-Hodgkin limfómában szenvedő, a rituximabra nem reagáló betegek kezelésére:

- A szokásos adag 11 vagy 15 MBq/testsúly-kilogramm, a vérlemezkeszámtól függően.

A Zevalin elkészítése

A Zevalin nem alkalmazható közvetlenül, az egészségügyi személyzetnek előzőleg el kell készítenie. A készlet lehetővé teszi az ibritumomab-tiuxetán ellenanyag és a radioaktív (jelölt) izotóp, az ittrium ⁹⁰Y egyesítését (radioaktív jelölés).

Hogyan kell beadni a Zevalint

A Zevalint (a vénába csepegtetett) intravénás infúzióként adják be, általában kb.10 perc alatt.

Miután megkapta a Zevalin-t

A Zevalin hatására szervezetét érő sugármennyiség kisebb, mint a sugárterápia alatt bevitt mennyiség. A radioaktivitás nagy része lebomlik a testen belül, azonban egy kis része a vizelettel távozik. Ezért a Zevalin infúziót követő egy héten keresztül mindig mosson alaposan kezét vizelés után.

A kezelés után kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog végezni Önnél, hogy megállapítsa vérlemezkéinek és fehérvérsejtjeinek számát. Ezeknek a száma a kezelés megkezdése utáni kb. két hónapban általában csökken..

Ha kezelőorvosa azt tervezi, hogy a Zevalin-kezelés után egy másik antitesttel kezeli Önt, szükségessé válhat bizonyos antitest-vizsgálatok elvégzése. Kezelőorvosa közölni fogja, amennyiben ez érinti Önt.

Ha az előírtnál több Zevalin-t kapott:

Ha bármiféle káros hatás lépne fel Önnél, kezelőorvosa a megfelelő kezelésben részesíti Önt. Ez jelentheti a Zevalin-kezelés megszakítását, és egy növekedési faktorokkal vagy saját őssejtekkel történő kezelés megkezdését.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Zevalin is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- **fertőzés:** láz, hidegrázás
- **vérmergezés (szepszis):** láz és hidegrázás, az elmeállapot változása, gyors légzés, szapora szívverés, csökkent vizeletmennyiség, alacsony vérnyomás, sokk, vérzési és véralvadási problémák
- **tüdőgyulladás (pneumónia):** nehézlégzés
- **alacsony vörsejt szám:** szokatlan bevérvések, sérülés után a szokottnál erősebb vérzés, láz, vagy ha szokatlanul fáradtnak éri magát és szokatlanul gyorsan kifulladás
- **súlyos nyálkahártya-reakciók**, melyek a Zevalin és/vagy a rituximab alkalmazását követő napokban vagy hónapokban lépnek fel. Kezelőorvosa ilyenkor azonnal leállítja a kezelést.
- **extravazáció** (az infúzió beszivárgása a környező szövetekbe): a beadás alatt az injekció beadási helyén jelentkező fájdalom, égető érzés, szúró fájdalom vagy egyéb reakciók. Kezelőorvosa ilyenkor azonnal leállítja az infúziót, majd újra elkezdheti annak beadását egy másik vénába.
- **allergiás (túlérzékenységi) reakciók/infúziós reakciók:** allergiás reakciók/infúziós reakciók tünetei a következők lehetnek: bőrreakciók, légzési nehézség, duzzanatok, viszketés, bőrpír, hidegrázás, szédülés (esetleg alacsony vérnyomásra utaló jel). Az adott reakció jellegétől/súlyosságától függően kezelőorvosa dönti el, hogy azonnal abba kell-e hagyni a kezelést.

A csillaggal (*) jelölt mellékhatások néhány esetben halálos kimenetelűek voltak - vagy a klinikai vizsgálatok vagy a forgalomba kerülést követő időszak során.

A két csillaggal (**) jelölt mellékhatásokat a konzolidációs kezelés során figyelték meg.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- csökkent vérelemezke-, vörösvértest- vagy fehérvérsejtszám (*trombocitopénia, leukocitopénia, neutropénia, anémia*)*
- hányinger
- gyengeség, láz, hidegrázás
- fertőzés*
- fáradtság**
- piros pontszerű foltok a bőr alatt (*petekia*)**

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- vérmergezés (*szepszis*)*, tüdőgyulladás (*pneumónia*)*, húgyúti fertőzés, a száj gombás fertőzései, például szájpenész (*orális kandidiázis*)
- egyéb, a vér rák (*mielodiszplázias szindróma (MDS)/akut mieloid leukémia (AML)*)*, **;
- tumorfájdalom
- lázzal járó fehérvérsejt-vesztés (*lázás neutropénia*); minden vörsejttípus számának a csökkenése (*páncitopénia*)*; csökkent nyiroksejtszám (*limfocitopénia*)
- allergiás (*túlérzékenységi*) reakciók,
- nagymértékű étvágytalanság miatti testsúlycsökkenés (*anorexia*),
- szorongás, alvászavar (*inszomnia*),

- szédülés, fejfájás,
- csökkent vérelemezkeszám miatt fellépő vérzés*,
- köhögés, orrfolyás,
- hányás, gyomorfájás, hasmenés, emésztési zavar, torokirritáció, székrekedés,
- kiütés, viszketés (*pruritusz*)
- ízületi fájdalom (*artralgia*), izomfájdalom (*mialgia*), hátfájás, nyakfájás,
- fájdalom, influenzaszerű tünetek, általános rosszullét, dagadás a kéz, láb és egyéb szövetekben kialakuló folyadékgyülem (*periféris ödéma*) következtében, fokozott izzadás
- magas vérnyomás (*hipertónia***)
- alacsony vérnyomás (*hipotónia***)
- a menstruációs ciklus kimaradása (*amenorrea***).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- szapora szívverés (*tahikardia*)

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- jóindulatú agydaganat (*meningeóma*),
- az alacsony vérelemezkeszám miatt fellépő koponyán belüli vérzés*

Mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert:

- a bőrön és a nyálkahártyákon jelentkező bőrreakció (ideértve a *Stevens-Johnson-szindrómát* is)
- az infúzió átszivárgása a környező szövetekbe (*extravazáció*), mely hatására a szövetek gyulladása (*infúzió beadási helyén fellépő dermatitisz*), bőrhegesedés az infúzió beadási helyén és az infúzió beadási helyén fekély alakult ki
- a nyirokrendszer tumorjai körül kialakuló szövetkárosodás és ezen tumorok megnövekedéséből adódó szövődmények.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. HOGYAN KELL A ZEVALIN-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Zevalin-t.

Ezt a gyógyszert az egészségügyi szakszemélyzet tárolja.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolásnak meg kell felelnie a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti előírásoknak.

A radioaktív jelölés után javasolt haladéktalanul felhasználni a készítményt. A stabilitás 8 órán keresztül bizonyított 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten és fénytől védve tárolva.

6. A CSOMAGOLÁS TARTALMA ÉS EGYÉB INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Zevalin

- A készítmény hatóanyaga: ibritumomab-tiuxetán. Injekciós üvegenként 3,2 mg ibritumomab-tiuxetánt tartalmaz 2 ml oldatban (1,6 mg/ml).

- Egyéb összetevők:
 - ibritumomab-tiuxetánt tartalmazó injekciós üveg: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz
 - nátrium-acetátot tartalmazó injekciós üveg: nátrium-acetát, injekcióhoz való víz
 - beállító puffert tartalmazó injekciós üveg: humán albumin oldat, nátrium-klorid, dinátrium-foszfát-dodekahidrát, nátrium-hidroxid, kálium-dihidrogén-foszfát, kálium-klorid, pentetasav, (hígított) sósav a pH beállításához, injekcióhoz való víz.

A radioaktív megjelölést követően a végleges forma 2,08 mg [⁹⁰Y] ibritumomab-tiuxetánt tartalmaz 10 ml oldatban.

Milyen a Zevalin külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Zevalin egy készlet radioaktív infúziós gyógyszerhez, mely az alábbiakat tartalmazza:

- Egy ibritumomab-tiuxetánt tartalmazó üveg injekciós üveg, ami 2 ml átlátszó, színtelen oldatot tartalmaz.
- Egy nátrium-acetátot tartalmazó üveg injekciós üveg, ami 2 ml átlátszó, színtelen oldatot tartalmaz.
- Egy beállító puffer tartalmazó üveg injekciós üveg, ami 10 ml átlátszó, sárga-borostyánsárga színű oldatot tartalmaz.
- Egy reakcióüveg (üres)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

IV. MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az ibritumomab-tiuxetánra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e(t) (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A PRAC úgy vélte, hogy az Alkalmazási előírás 4.8 pontjában szereplő, myelodysplasiás szindrómára (MDS)/akut myeloid leukaemiára (AML) vonatkozó információk további tisztázása szükséges. Fel kell tüntetni, hogy az ehhez a gyógyszer mellékhatáshoz rendelt „gyakori” előfordulási kategória olyan vizsgálatból származik, amelyben follicularis lymphomában szenvedő, korábban nem kezelt betegek remisszió indukciót követő konszolidációs terápiáját vizsgálták. A gyógyszer mellékhatás leírását, amely az Alkalmazási előírás ugyanezen pontjában szerepel, ennek megfelelően módosítani kell, és tisztázni kell, hogy mely állítások mely javallatra vonatkoznak a kettő közül (konszolidációs terápia follicularis lymphomában vs. visszaeső vagy terápia rezisztens non-Hodgkin lymphoma (NHL)). Az Betegtájékoztatót szintén ennek megfelelően módosítani kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az ibritumomab-tiuxetánra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az ibritumomab-tiuxetán hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik. A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.