

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zevalin 1,6 mg/ml zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt Zevalin jest dostarczany w postaci zestawu do sporządzania ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem itru-90. Zestaw zawiera jedną fiolkę z ibrytumomabem tiuksetanem, jedną fiolkę z sodu octanem, jedną fiolkę z roztworem buforowym i jedną pustą fiolkę. Radionuklid nie jest częścią zestawu.

Jedna fiołka z ibrytumomabem tiuksetanem zawiera 3,2 mg ibrytumomabu tiuksetanu* w 2 ml roztworu (1,6 mg na ml).

*przeciwciało monoklonalne IgG₁ pochodzenia mysiego, wytwarzane techniką rekombinacji DNA w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO), skoniugowane z czynnikiem chelatującym MX-DTPA.

Gotowy produkt po znakowaniu radioizotopem zawiera 2,08 mg ibrytumomabu tiuksetanu [⁹⁰Y] w całkowitej objętości 10 ml.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy może zawierać mniej niż 28 mg sodu na dawkę w zależności od stężenia radioaktywności. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego do infuzji.

Fiołka z ibrytumomabem tiuksetanem: przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Fiołka z sodu octanem: przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Fiołka z roztworem buforowym: przejrzysty roztwór o zabarwieniu żółtym do bursztynowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zevalin jest wskazany do stosowania u dorosłych.

Zevalin znakowany radioizotopem [⁹⁰Y] jest wskazany w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Korzyści stosowania produktu Zevalin po leczeniu rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią nie zostały ustalone.

Zevalin znakowany radioizotopem [⁹⁰Y] jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-

komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zevalin znakowany radioizotopem [^{90}Y] powinien otrzymywać, stosować i podawać wyłącznie wykwalifikowany personel a jego przygotowanie musi odbywać się zgodnie z wymogami w zakresie bezpieczeństwa radiologicznego i jakości farmaceutycznej (szczegółowe informacje, patrz również punkty 4.4, 6.6 i 12).

Dawkowanie

Produkt Zevalin należy stosować po wcześniejszym podaniu rytuksymabu. Szczegółowe wskazówki odnośnie stosowania można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego rytuksymabu. Schemat leczenia obejmuje dwa podania dożylnie rytuksymabu i jedno podanie roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [^{90}Y] w następującej kolejności:

Dzień 1.: infuzja dożylna 250 mg/m² rytuksymabu.

Dzień 7. lub 8. lub 9.:

- infuzja dożylna 250 mg/m² rytuksymabu krótko (w ciągu 4 godzin) przed podaniem roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [^{90}Y].
- 10-minutowa infuzja dożylna roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [^{90}Y].

Wielokrotne stosowanie produktu: obecnie brak danych dotyczących ponownego leczenia pacjentów produktem Zevalin.

Zalecana dawka radioaktywności roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [^{90}Y] to:

Leczenie pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem:

- pacjenci z liczbą płytek krwi wynoszącą $\geq 150\ 000$ płytek/mm³:
15 MBq/kg masy ciała
- pacjenci z liczbą płytek krwi 100 000-150 000 płytek/mm³:
11 MBq/kg

Maksymalna dawka nie może przekraczać 1200 MBq.

Wielokrotne stosowanie produktu: obecnie brak danych dotyczących ponownego leczenia produktem Zevalin znakowanym radioizotopem [^{90}Y].

Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym

- pacjenci z liczbą płytek krwi wynoszącą $\geq 150\ 000$ płytek/mm³:
15 MBq/kg, do maksymalnej dawki 1200 MBq

- pacjenci z liczbą płytek krwi mniejszą niż 150 000 płytek/mm³, patrz punkt 4.4.

Wielokrotne stosowanie produktu: obecnie brak danych dotyczących ponownego leczenia produktem Zevalin znakowanym radioizotopem [⁹⁰Y].

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Zevalin nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej lat 18 ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat) są ograniczone. Nie obserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności między tymi pacjentami a młodszymi pacjentami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Roztwór Zevalin znakowany radioizotopem [⁹⁰Y] należy przygotować zgodnie z punktem 12.

Przed podaniem produktu pacjentowi należy skontrolować, zgodnie z procedurą przedstawioną w punkcie 12, odsetek związania radioizotopu po połączeniu [⁹⁰Y] z produktem Zevalin.

W przypadku stwierdzenia, że przeciętna czystość radiochemiczna wynosi poniżej 95% nie wolno podawać produktu.

Przygotowany roztwór należy podawać jako powolną infuzję dożylną, przez 10 minut.

Infuzji nie wolno podawać w postaci bolusa dożylnego.

Infuzję produktu Zevalin należy podawać bezpośrednio do zestawu infuzyjnego po wcześniejszym zatrzymaniu przepływu płynu. W zestawie infuzyjnym pomiędzy pacjentem a portem infuzyjnym powinien znajdować się filtr o niskim stopniu wiązania białka, o gęstości 0,2 lub 0,22 mikrona. Po zakończeniu infuzji produktu Zevalin należy przepłukać zestaw infuzyjny co najmniej 10 ml roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ibrytumomab tiuksetan, chlorek itru, ub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na rytuksymab lub inne białka pochodzenia mysiego.

- Cięża i laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ schemat produktu Zevalin obejmuje stosowanie rytuksymabu, należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytuksymabu.

Roztwór produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] powinien otrzymywać, stosować i podawać wyłącznie wykwalifikowany personel, posiadający odpowiednie zezwolenie na użycie i obchodzenie się z radionuklidami w odpowiednich warunkach klinicznych. Jego odbiór, przygotowywanie, stosowanie, przekazywanie, przechowywanie i usuwanie są regulowane przepisami i (lub) odpowiednimi uprawnieniami/licencjami wydawanymi przez właściwe lokalne organy.

Użytkownik powinien przygotowywać produkty radiofarmaceutyczne w sposób, który spełnia wymogi w zakresie bezpieczeństwa radiologicznego i jakości farmaceutycznej. Należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie aseptyki zgodnie z wymogami dobrej praktyki wytwarzania (*Good Manufacturing Practice – GMP*) produktów farmaceutycznych.

Infuzje należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, z bezpośrednim dostępem do sprzętu do resuscytacji (środki bezpieczeństwa w zakresie produktów radiofarmaceutycznych, patrz również punkty 4.2 i 12).

Produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] nie należy podawać pacjentom, u których mogą pojawić się zagrażające życiu objawy toksyczności hematologicznej.

Produktu Zevalin nie wolno podawać niżej wymienionym grupom pacjentów, gdyż nie ustalono u nich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności:

- > 25% szpiku kostnego z naciekiem komórek chłoniaka
- wcześniejsza radioterapia obejmująca ponad 25% aktywnego szpiku kostnego
- liczba płytek krwi < 100 000/mm³ (monoterapia) i < 150 000/mm³ (leczenie konsolidacyjne)
- liczba granulocytów obojętnochłonnych < 1500/mm³
- wcześniejsze przeszczepienie szpiku kostnego lub zastosowanie komórek macierzystych

- *Toksyczność hematologiczna*

Należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia uszkodzenia szpiku kostnego. Podanie produktu Zevalin (po premedykacji rytuksymabem) u większości chorych powoduje ciężką i przedłużoną cytopenię, która zwykle ustępuje (patrz punkt 4.8). Z tego powodu po leczeniu produktem Zevalin należy co tydzień kontrolować morfologię krwi i liczbę płytek, aż do powrotu do wartości prawidłowych zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Ryzyko toksyczności hematologicznej może być zwiększone po wcześniejszym stosowaniu schematów leczenia zawierających fludarabinę (szczegóły, patrz punkt 4.5).

- *Leczenie czynnikami wzrostu*

W celu prawidłowej oceny odpowiedniej rezerwy szpiku kostnego oraz z powodu potencjalnego wpływu radioaktywności na szybko dzielące się komórki szpiku kostnego, przez 3 tygodnie przed podaniem produktu Zevalin oraz przez 2 tygodnie po zakończeniu leczenia, pacjenci nie powinni otrzymywać czynników wzrostu takich jak G-CSF (patrz również punkt 4.5).

- *Ludzkie przeciwciała przeciw antygenom mysim*

U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej białka pochodzenia mysiego przed rozpoczęciem leczenia produktem Zevalin należy wykonać testy na obecność ludzkich przeciwciał przeciw antygenom mysim (HAMA). U pacjentów, u których wykształciły się przeciwciała HAMA, mogą wystąpić reakcje uczuleniowe lub nadwrażliwość podczas leczenia produktem Zevalin lub innymi białkami pochodzenia mysiego.

Na ogół po zastosowaniu produktu Zevalin, przed zastosowaniem jakiegokolwiek leczenia białkami pochodzenia mysiego, pacjentów należy poddać testom na obecność przeciwciał HAMA.

- *Reakcje na infuzję*

W czasie lub po podaniu produktu Zevalin po premedykacji rytuksymabem mogą wystąpić reakcje na infuzję. Objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji na infuzję mogą obejmować zawroty głowy, kaszel, nudności, wymioty, wysypkę, świąd, tachykardię, astenię, gorączkę i dreszcze (patrz punkt 4.8). W przypadku potencjalnej ciężkiej reakcji na infuzję należy niezwłocznie przerwać leczenie.

- *Nadwrażliwość*

Po podaniu produktu Zevalin często obserwowane są reakcje nadwrażliwości. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, występują u < 1% pacjentów (patrz również punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości konieczne jest natychmiastowe przerwanie infuzji produktu Zevalin. Należy zapewnić dostęp do produktów leczniczych stosowanych w przypadku reakcji nadwrażliwości (np. adrenaliny, leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów) aby w razie wystąpienia reakcji alergicznej w trakcie podawania rytuksymabu lub produktu Zevalin, była możliwość natychmiastowego użycia tych leków.

- *Ciężkie reakcje śluzówkowo-skórne*

Odnotowywano ciężkie reakcje śluzówkowo-skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze zgonem, w związku z zastosowaniem produktu Zevalin po premedykacji rytuksymabem. Początek wystąpienia reakcji waha się od dni do miesięcy. U pacjentów, u których wystąpią ciężkie reakcje śluzówkowo-skórne, należy przerwać leczenie.

- *Antykoncepcja*

Nie prowadzono żadnych długotrwałych badań na zwierzętach dotyczących wpływu leku na płodność i zdolności rozrodcze. Istnieje potencjalne ryzyko, że promieniowanie jonizujące produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] mogłoby mieć działanie toksyczne na żeńskie i męskie narządy płciowe. Z uwagi na rodzaj tego związku chemicznego, kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 12 miesięcy po okresie leczenia produktem Zevalin (patrz również punkt 4.6 i 5.2).

- *Immunizacja*

Po leczeniu produktem Zevalin nie prowadzono badań w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności immunizacji jakąkolwiek szczepionką, a szczególnie szczepionkami zawierającymi żywe wirusy. Ze względu na ryzyko rozwoju infekcji wirusowych nie jest zalecane podawanie szczepionek zawierających żywe wirusy pacjentom, którzy niedawno otrzymali produkt Zevalin (patrz punkt 4.5). Należy uwzględnić potencjalnie ograniczone zdolności do wywoływania pierwotnej lub przypominającej odpowiedzi humoralnej na jakąkolwiek szczepionkę po leczeniu produktem Zevalin.

- *Chłoniak niezłośliwy z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego*

Nie ma danych dotyczących pacjentów z chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego, gdyż nie byli oni włączeni w prowadzone badania kliniczne. Stosowanie produktu Zevalin nie jest w związku z tym zalecane u pacjentów z chłoniakiem niezłośliwym z zajęciem OUN.

- *Wynacznienie*

Aby uniknąć uszkodzeń tkanek wywołanych napromienianiem należy, w trakcie podawania produktu Zevalin, dokładnie monitorować, czy nie nastąpiło wynacznienie. W razie pojawienia się objawów podmiotowych lub przedmiotowych wynacznienia należy natychmiast przerwać podawanie produktu Zevalin i rozpocząć ponownie podając lek do innej żyły.

- *Wtórne nowotwory*

Stosowanie produktu Zevalin jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wtórnego nowotworu, w tym ostrej białaczki szpikowej (AML) oraz zespołu mielodysplastycznego (MDS) (patrz również punkt 4.8).

- *Substancje pomocnicze*

Gotowy roztwór produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] zawiera mniej niż 28 mg sodu na dawkę w zależności od stężenia radioaktywności. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z innymi produktami leczniczymi nie są znane. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Przez 3 tygodnie przed podaniem produktu Zevalin oraz przez 2 tygodnie po zakończeniu leczenia pacjentom nie wolno podawać czynników wzrostu takich jak G-CSF (patrz również punkt 4.4).

W badaniu klinicznym, w którym produkt Zevalin podawano jako przedłużenie wcześniejszej chemioterapii pierwszego rzutu, obserwowano większą częstość ciężkiej i przedłużonej neutropenii i trombocytopenii u pacjentów, którzy otrzymali produkt Zevalin w ciągu 4 miesięcy po skojarzonej chemioterapii obejmującej fludarabinę i mitoksantron i (lub) cyklofosfamid w porównaniu do pacjentów otrzymujących inne schematy chemioterapii. W związku z tym ryzyko toksyczności hematologicznej może być zwiększone w przypadku podawania produktu Zevalin krótko (< 4 miesiące) po stosowaniu schematów leczenia zawierających fludarabinę (patrz również punkt 4.4).

Nie prowadzono badań w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności immunizacji jakąkolwiek szczepionką, szczególnie szczepionkami zawierającymi żywe wirusy, po leczeniu produktem Zevalin (patrz również punkt "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono badań nad wpływem ibrytumomabu tiuksetanu na zdolność rozrodczą u zwierząt. Z uwagi na stwierdzone zjawisko przenikania immunoglobulin G przez łożysko i znaczne ryzyko związane z promieniowaniem produkt Zevalin jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet należy wykluczyć ciążę.

U każdej kobiety, u której nie wystąpiła miesiączka, należy przyjąć, iż jest w ciąży, dopóki nie zostanie udowodnione, że ciążę można wykluczyć, oraz rozważyć alternatywne metody leczenia nieobjęte użycia promieniowania jonizującego.

Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i 12 miesięcy po okresie leczenia produktem Zevalin.

Karmienie piersią

Chociaż nie wiadomo, czy ibrytumomab tiuksetan jest wydzielany z mlekiem kobiecym, jednak wiadomo, że IgG jest wydzielana z mlekiem kobiecym. Dlatego kobiety powinny przerwać karmienie piersią ponieważ nie wiadomo, czy istnieje możliwość wchłaniania i immunosupresji u niemowlęcia. Produkt Zevalin podawany jest po wstępnym podaniu rytuksymabu. Nie zaleca się karmienia piersią w trakcie i przez 12 miesięcy po leczeniu rytuksymabem (patrz szczegóły dotyczące użycia rytuksymabu w jego Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Płodność

Nie prowadzono badań na zwierzętach w celu ustalenia wpływu produktu Zevalin na płodność osobników płci męskiej lub żeńskiej. Istnieje potencjalne ryzyko, że promieniowanie jonizujące produktu Zevalin

znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] mogłoby mieć działanie toksyczne na żeńskie i męskie narządy płciowe (patrz punkty 4.4 i 5.3). Pacjentów należy poinformować, że leczenie może mieć wpływ na płodność, a mężczyźni mogą rozważyć zamrożenie nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Zevalin może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż zawroty głowy są jednym z często odnotowywanych objawów niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

Ekspozycja na promieniowanie jonizujące jest powiązana z rozwojem nowotworów i możliwością wystąpienia wad dziedzicznych. We wszystkich przypadkach należy upewnić się, że ryzyko związane z napromienieniem jest mniejsze niż ryzyko związane z samą chorobą.

Ponieważ produkt Zevalin jest stosowany po premedykacji rytuksymabem (szczegóły, patrz punkt 4.2), należy zapoznać się również z informacjami dotyczącymi rytuksymabu.

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Zevalin po premedykacji rytuksymabem jest oparty na danych uzyskanych w pięciu badaniach klinicznych od 349 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym o niskim stopniu złośliwości, grudkowym lub transformującym z komórek B, na danych uzyskanych z badania z udziałem 204 pacjentów otrzymujących produkt Zevalin jako leczenie konsolidacyjne po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu oraz podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku u pacjentów otrzymujących Zevalin po premedykacji rytuksymabem są trombocytopenia, leukocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, zakażenia, gorączka, nudności, astenia, dreszcze, wybroczyny i zmęczenie.

Najpoważniejsze działania niepożądane leku występujące u pacjentów otrzymujących Zevalin po premedykacji rytuksymabem to:

- ciężka i przedłużona cytopenia (patrz również punkt "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania")
- zakażenia
- krwotok przy trombocytopenii
- ciężkie reakcje śluzówkowo-skórne (patrz również punkt "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania")
- zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

Zgony zgłaszano dla wszystkich następujących poważnych działań niepożądanych leku. Zgłoszenia te pochodziły z badań klinicznych lub z nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu.

- zakażenie
- sepsa
- zapalenie płuc
- zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa
- niedokrwistość

- pancytopenia
- krwotok przy trombocytopenii
- krwotok śródczaszkowy przy trombocytopenii
- reakcje śluzówkowo-skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona

Częstość występowania działań niepożądanych leku, które są uznawane za przynajmniej możliwie związane z produktem Zevalin po premedykacji rytuksymabem, są przedstawione w tabeli poniżej. Te działania niepożądane są oparte na 5 badaniach klinicznych z udziałem 349 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarnicznym o niskim stopniu złośliwości, grudkowym lub transformującym z komórek B. Ponadto działania niepożądane oznaczone ** zaobserwowano w badaniu z udziałem 204 pacjentów otrzymujących produkt Zevalin jako leczenie konsolidacyjne po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu w przypadku wskazania. Działania niepożądane, które były zgłaszane wyłącznie podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu i dla których nie mogła być określona częstość, są wymienione pod "częstość nieznana".

Działania niepożądane są wymienione poniżej pogrupowane według częstości występowania i klasyfikacji układów narządowych (MedDRA).

Częstość występowania jest określona przy użyciu następującej konwencji: (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych produktem Zevalin po premedykacji rytuksymabem

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie *	Posocznica *, Zapalenie płuc *, Infekcja dróg moczowych, Kandydoza jamy ustnej,			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Ból nowotworowy, Zespół mielodysplastyczny /Ostra białaczka szpikowa *, **		Oponiak	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia, Leukocytopenia, Neutropenia, Niedokrwistość *	Gorączka neutropeniczna, Pancytopenia *, Limfocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja nadwrażliwości			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia			
Zaburzenia psychiczne		Lęk, Bezsenność			
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, Bóle głowy			
Zaburzenia serca			Tachykardia		
Zaburzenia naczyniowe	Wybroczyny **	Krwotok przy trombocytopenii *, Nadciśnienie tętnicze krwi**, Niedociśnienie tętnicze krwi**		Krwotok śródczaszkowy przy trombocytopenii *	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, Nieżyt nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty, Ból brzucha, Biegunka, Niestrawność, Podrażnienie gardła, Zaparcie			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Brak miesiączki**			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, Świąd			Reakcja śluzówkowo-skórną (w tym zespół Stevensa-Johnsona)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów, Ból mięśni, Ból pleców, Ból karku			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, Gorączka, Dreszcze Zmęczenie**	Ból, Objawy grypopodobne, Złe samopoczucie, Obrzęk obwodowy, Zwiększona potliwość			Wynacznienie z reakcjami w miejscu infuzji, Uszkodzenie tkanek otaczających chłoniaka i powikłania spowodowane obrzękiem chłoniaka

* obserwowano przypadek śmiertelny

** obserwowane w badaniu z udziałem 204 pacjentów otrzymujących Zevalin jako leczenie konsolidacyjne po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu

W celu opisanego określonych reakcji oraz ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiedni termin MedDRA.

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego
W badaniach klinicznych obserwowano bardzo często toksyczność hematologiczną, ograniczającą wielkość stosowanej dawki (patrz również punkt "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania"). Średni czas do wystąpienia najmniejszej liczby płytek krwi i granulocytów wynosił około 60 dni od rozpoczęcia leczenia. W badaniach klinicznych u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem, mediana czasu odnowy liczby płytek przy trombocytonii 3. lub 4. stopnia wynosiła 13-21 dni, a liczby neutrofilii przy neutropenii 3. lub 4. stopnia wynosiła 8-14 dni. Po podaniu

produktu Zevalin w leczeniu konsolidacyjnym po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu, mediana czasu odnowy liczby płytek przy trombocytopenii 3. lub 4. stopnia wynosiła odpowiednio 20 dni i 35 dni, a liczby neutrofilii przy neutropenii 3. lub 4. stopnia wynosiła 20 i 28 dni.

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
 - Dane uzyskane w pięciu badaniach klinicznych od 349 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarnicznym o niskim stopniu złośliwości, grudkowym lub transformującym:

W trakcie pierwszych 13 tygodni po leczeniu produktem Zevalin u pacjentów bardzo często występowały infekcje. Często odnotowywano infekcje 3 i 4 stopnia. W okresie obserwacji kontrolnej infekcje występowały często. Wśród nich zakażenia 3 stopnia obserwowano często, a zakażenia 4 stopnia niezbyt często.

- Dane uzyskane od 204 pacjentów otrzymujących produkt Zevalin jako leczenie konsolidacyjne po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu:
Infekcje obserwowano bardzo często.

Infekcje mogą być bakteryjne, grzybicze, wirusowe, w tym reaktywacja utajonych wirusów.

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Zgłaszano przypadki wynaczynienia wraz z reakcjami miejscowymi w miejscu infuzji takimi jak: miejscowe zapalenie skóry, miejscowe złuszczenie i miejscowe owrzodzenie.
Promieniowanie związane z produktem Zevalin może powodować uszkodzenie tkanek otaczających chłoniaka i powikłania spowodowane obrzękiem chłoniaka.
- Zaburzenia układu immunologicznego
Dane uzyskane w pięciu badaniach klinicznych od 349 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarnicznym o niskim stopniu złośliwości, grudkowym lub transformującym:
Po podaniu produktu Zevalin często obserwowane są reakcje nadwrażliwości. U mniej niż 1% pacjentów występują ciężkie (stopnia 3.-4.) reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja (patrz również punkt "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").
- Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
 - Wtórne nowotwory

Oporny na leczenie lub nawrotowy chłoniak nieziarniczny:

Odnutowano wystąpienie zespołu mielodysplastycznego (MDS) / ostrej białaczki szpikowej (AML) u jedenastu spośród 211 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarnicznym poddanych leczeniu produktem Zevalin w czterech badaniach.

Leczenie konsolidacyjne:

Analiza końcowa przeprowadzona została po około 7,5 roku badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Zevalin u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym, którzy odpowiedzieli na chemioterapię pierwszego rzutu (Badanie 4, punkt 5.1). Spośród 204 pacjentów otrzymujących produkt [⁹⁰Y] Zevalin po chemioterapii pierwszego rzutu, u 26 pacjentów (12,7%) z grupy otrzymującej produkt Zevalin rozwinął się drugi pierwotny nowotwór, w porównaniu do 14 pacjentów (6,8%) z grupy kontrolnej. Po leczeniu produktem Zevalin, u siedmiu pacjentów (3,4%, 7/204) zdiagnozowano MDS/AML, w porównaniu do jednego pacjenta (0,5%, 1/205) z grupy kontrolnej. Mediana czasu obserwacji wynosiła 7,3 roku. Zgon z powodu drugiego pierwotnego nowotworu nastąpił u 8 pacjentów (3,9%) z grupy otrzymującej produkt Zevalin, w porównaniu do 3 pacjentów (1,5%) z grupy kontrolnej. Zgon z powodu MDS/AML nastąpił u pięciu pacjentów (2,5%) z grupy otrzymującej produkt Zevalin, podczas gdy w grupie kontrolnej nie zanotowano zgonów.

Ryzyko wystąpienia wtórnego zespołu mielodysplastycznego lub białaczki po leczeniu środkami alkilującymi jest dobrze znane.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano dawki produktu Zevalin do 19,2 MBq/kg. Zaobserwowano spodziewaną toksyczność hematologiczną, w tym 3. lub 4. stopnia. Objawy toksyczności u pacjentów ustąpiły, a przedawkowanie nie wiązało się z poważnymi skutkami lub zgonem.

Nie jest znane specyficzne antidotum, które można by zastosować w razie przedawkowania produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y]. Postępowanie terapeutyczne obejmuje odstawienie produktu Zevalin i leczenie wspomagające, które może obejmować podanie czynników wzrostu. W ramach postępowania z toksycznością hematologiczną należy zastosować autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku, jeśli są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Różne terapeutyczne produkty radiofarmaceutyczne, kod ATC: V10XX02

Mechanizm działania

Ibrytumomab tiuksetan to rekombinowane mysie przeciwciało monoklonalne IgG₁ typu kappa swoiste dla antygenu CD20 komórek B. Ibrytumomab tiuksetan skierowany jest przeciwko antygenowi CD20, który

znajduje się na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B. W trakcie dojrzewania komórek B, ekspresja antygenu CD20 pojawia się w trakcie rozwoju limfoblastów B (komórek pre-B), a zanika w końcowym etapie dojrzewania komórek B polegającym na przekształceniu się w plazmocyty. Antygen ten nie jest złączony z powierzchni komórek ani nie jest internalizowany (przemieszczony do wnętrza komórki) po związaniu z przeciwciałem.

Ibrytumomab tiuksetan znakowany radioizotopem [⁹⁰Y] wiąże się specyficznie z komórkami B z ekspresją antygenu CD20, w tym z komórkami nowotworowymi. Izotop itru-90 jest czystym emitorem cząstek beta (elektronów), a jego średni zakres oddziaływania wynosi około 5 mm. W efekcie posiada on zdolność niszczenia zarówno komórek docelowych, jak i komórek z nimi sąsiadujących.

Sprężone przeciwciało cechuje się stałą powinowactwa do antygenu CD20 wynoszącą około 17 nM. Mechanizm wiązania jest bardzo specyficzny i ograniczony, bez reakcji krzyżowej z innymi leukocytami lub innymi typami tkanek ludzkich.

Premedykacja produktem rytuksymab jest konieczna w celu usunięcia krążących komórek B, co pozwala na bardziej precyzyjne napromienienie komórek B chłoniakowych przez ibrytumomab tiuksetan znakowany radioizotopem [⁹⁰Y]. Rytuksymab jest podawany w mniejszej dawce w porównaniu z dopuszczoną w monoterapii.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie produktem Zevalin znakowanym radioizotopem [⁹⁰Y] prowadzi też do zmniejszenia liczby prawidłowych komórek B CD20+. Analiza farmakodynamiczna wykazała, że jest to objaw przemijający. Tworzenie prawidłowych komórek B rozpoczyna się w ciągu 6 miesięcy, a w ciągu 9 miesięcy po leczeniu mediana liczby komórek B powraca do wartości prawidłowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Zevalin poddano ocenie w dwóch wielośrodkowych badaniach klinicznych z udziałem ogółem 197 pacjentów. Schemat leczenia obejmował podanie produktu Zevalin w dwóch etapach (patrz 4.2). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zmienionego schematu leczenia produktem Zevalin polegającego na zastosowaniu mniejszej dawki ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] została ściślej określona w trzecim badaniu z udziałem 30 pacjentów z łagodną małopłytkowością (liczba płytek krwi: 100 000 do 149 000/mm³).

Badanie 1 to jednoramienne badanie kliniczne, obejmujące 54 pacjentów z nawrotowym chłoniakiem grudkowym opornym na leczenie produktem rytuksymab. Chorych uznawano za opornych, jeśli ostatnie leczenie produktem rytuksymab nie spowodowało całkowitej lub częściowej odpowiedzi lub jeśli czas do progresji choroby (TTP) był krótszy niż 6 miesięcy. Pierwszorzędowym celem badania była ocena całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) (*International Workshop Response Criteria – IWRC*). Drugorzędowym celem była ocena skuteczności obejmująca czas do progresji choroby (TTP) oraz czas trwania odpowiedzi (DR). W analizie wtórnej, porównującej obiektywną odpowiedź na schemat leczenia

produktem Zevalin z odpowiedzią obserwowaną po ostatnim leczeniu rytuksymabem, mediana czasu trwania odpowiedzi po zastosowaniu schematu leczenia produktem Zevalin wyniosła 6 miesięcy wobec 4 miesięcy. Tabela 1 podsumowuje dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu.

Badanie 2 to randomizowane, kontrolowane, wielośrodkowe badanie, w którym porównano schemat leczenia produktem Zevalin z leczeniem rytuksymabem. Próbę kliniczną przeprowadzono u 143 pacjentów, nieleczonych wcześniej rytuksymabem, z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym o niskim stopniu złośliwości, grudkowym lub transformującym z komórek B (NHL). Ogółem schemat leczenia produktem Zevalin zastosowano u 73 pacjentów, a 70 pacjentów otrzymało leczenie produktem rytuksymabem we wlewie dożylnym w 4 dawkach po 375 mg/m² w tygodniowych odstępach. Pierwszorzędowym celem badania była ocena całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) przy użyciu kryteriów IWRC (patrz Tabela 2). Całkowity odsetek odpowiedzi był statystycznie wyższy (80% wobec 56%, p = 0,002) u pacjentów, u których zastosowano schemat leczenia produktem Zevalin. Drugorzędowe cele badania (czas trwania odpowiedzi i czas do progresji) nie różniły się istotnie między dwoma ramionami leczenia.

Tabela 2. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności u pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym o niskim stopniu złośliwości lub grudkowym lub transformującym z komórek B

	Badanie 1		Badanie 2	
	Leczenie produktem Zevalin N = 54	Leczenie produktem Zevalin N = 73	rytuksymab N = 70	
Całkowity odsetek odpowiedzi (%)	74	80	56	
Odsetek całkowitej remisji (CR) (%)	15	30	16	
Odsetek CRu ² (%)	0	4	4	
Mediana DR ^{3,4} (miesiące) [Zakres ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]	
Mediana TTP ^{3,6} (miesiące) [Zakres ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]	

¹ IWRC: Kryteria odpowiedzi w/g IWRC (ang. International Workshop Response Criteria)

² CRu: Niepotwierdzona całkowita remisja

³ Wartość szacunkowa dla obserwowanego zakresu.

⁴ Czas trwania odpowiedzi: czas między początkiem odpowiedzi a progresją choroby.

⁵ „+” wskazuje utrzymującą się odpowiedź.

⁶ Czas do progresji choroby: czas od pierwszego wlewu do progresji choroby.

Badanie 3 to jednoramienne badanie, w którym leczono 30 pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym o niskim

stopniu złośliwości, grudkowym lub transformującym z komórek B, u których występowała łagodna postać małopłytkowości (liczba płytek krwi 100 000 do 149 000/mm³). Z badania wyłączono pacjentów, u których chłoniak zajmował $\geq 25\%$ szpiku i (lub) nastąpiło upośledzenie rezerwy szpiku kostnego. U pacjentów stwierdzano upośledzenie rezerwy szpiku kostnego w przypadku wystąpienia dowolnego z następujących przypadków: wcześniejsze leczenie mieloablacyjne z zastosowaniem komórek macierzystych, wcześniejsza radioterapia wiązką zewnętrzną z napromienieniem $> 25\%$ aktywnego szpiku, liczba płytek krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$ lub liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1\ 500/\text{mm}^3$. W badaniu tym zastosowano modyfikację schematu leczenia produktem Zevalin z niższą aktywnością radioizotopu [⁹⁰Y] w stosunku do masy ciała (11 MBq/kg). Zaobserwowano długotrwałe odpowiedzi kliniczne [67% całkowity odsetek odpowiedzi (95% przedział ufności: 48-85%) z medianą czasu trwania odpowiedzi 11,8 miesiąca (zakres: 4-17 miesięcy)]. Zastosowany schemat leczenia w powyższych przypadkach prowadził do wyższej częstości występowania toksyczności hematologicznej (patrz 4.8) niż w badaniach 1 i 2.

Badanie 4 oceniało skuteczność i bezpieczeństwo produktu Zevalin u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym, którzy odpowiedzieli na chemioterapię pierwszego rzutu. Głównymi kryteriami włączenia były: CD20+ chłoniak grudkowy w stopniu histologicznego zaawansowania wg WHO 1 lub 2; stan klinicznego zaawansowania w chwili rozpoznania III lub IV; prawidłowa morfologia krwi obwodowej, zajęcie szpiku kostnego $< 25\%$, wiek ≥ 18 lat; oraz całkowita remisja (CR/Cru) lub częściowa remisja (PR) po chemioterapii pierwszego rzutu, którą określano na podstawie badania przedmiotowego, skanów CT i biopsji szpiku kostnego. Po zakończeniu terapii indukcyjnej, pacjentów przydzielono losowo albo do grupy otrzymującej Zevalin (250 mg/m² rytuksymab w dniu -7 i dniu 0, a następnie w dniu 0 Zevalin 15 MBq/kg; maksymalna dawka 1200 MBq; [n=208]) albo do grupy bez leczenia (grupa kontrolna; n=206). Terapie indukcyjne obejmowały CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) n=106, CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) i podobne n=188, fludarabinę w terapii skojarzonej n=22, chlorambucil n=39 i chemioterapia skojarzona z rytuksymabem n=59. Mediana czasu wolnego od progresji (PFS) została obliczona na podstawie obserwacji trwającej średnio 2,9 roku. PFS wydłużyła się z 13,5 miesiąca (grupa kontrolna) do 37 miesięcy (Zevalin; $p<0,0001$; HR 0,465). Dla podgrupy pacjentów z PR po indukcji, mediana PFS wynosiła 6,3 (grupa kontrolna) vs 29,7 miesiąca (Zevalin $p<0,0001$; HR 0,304), a dla podgrupy pacjentów z CR po indukcji odpowiednio 29,9 vs 54,6 miesiąca ($p=0,015$; HR 0,613). U 77% pacjentów z PR po leczeniu indukcyjnym uzyskano całkowitą remisję (CR) po leczeniu konsolidacyjnym produktem Zevalin. U pacjentów, u których stopień remisji zmienił się po podaniu produktu Zevalin z PR na CR wykazano znaczące wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji (986 dni) w porównaniu do pacjentów, którzy pozostali w PR (mediana czasu wolnego od progresji 460 dni, $p=0,0004$). Podsumowując u 87% pacjentów stwierdzono CR(u); w tym u 76% CR i u 11% CRu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów otrzymujących we wlewie dożylnym rytuksymab 250 mg/m², a następnie dożylne podanie produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] w dawce 15 MBq/kg, mediana skutecznego okresu półtrwania w

surowicy krwi ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] wyniosła 28 godzin.

Ponieważ radioizotop ⁹⁰Y tworzy stabilny kompleks z ibrytumomabem tiuksetanem, biodystrybucja radioznacznika odpowiada biodystrybucji przeciwciała. Do napromienienia cząsteczkami beta emitowanymi przez radioizotop ⁹⁰Y dochodzi w promieniu 5 mm wokół izotopu.

W badaniach klinicznych podanie produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] po premedykacji rytuksymabem prowadzi do znacznej dawki promieniowania dla jąder. Nie ustalono dawki promieniowania dla jajników. Istnieje ryzyko, że produkt Zevalin znakowany radioizotopem [⁹⁰Y] po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem mógłby mieć działanie uszkadzające żeńskie i męskie narządy płciowe (patrz punkty 4.4 i 4.6).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie badań dotyczących toksyczności po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Szacunkowe dane dotyczące dawek promieniowania stosowanych u ludzi uzyskane z badań biodystrybucji na myszach z użyciem ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] lub [¹¹¹In] przewidywały akceptowalne dla prawidłowej tkanki ludzkiej napromienienie przy ograniczonych poziomach napromienienia szkieletu i szpiku kostnego. Tiuksetan jako czynnik łącząco-chelatujący tworzy stabilny związek z radioizotopami itru-90 i indu-111, dlatego można spodziewać się pomijalnego rozkładu z powodu radiolizy.

Badania toksyczności pojedynczej i wielokrotnych dawek nieradioaktywnego związku na małpach *cynomolgus* nie wykazały żadnego innego ryzyka poza tym, którego można się spodziewać: zmniejszenia liczby komórek B w wyniku stosowania ibrytumomabu tiuksetanu pojedynczo lub w połączeniu z rytuksymabem. Nie prowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej.

Nie prowadzono badań potencjału mutagennego i rakotwórczego produktu Zevalin. Z uwagi na ekspozycję na promieniowanie jonizujące pochodzące z radioznacznika, należy uwzględnić ryzyko działania mutagennego i rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka z ibrytumomabem tiuksetanem:

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

Fiolka z sodu octanem:

Sodu octan
Woda do wstrzykiwań

Fiolka z roztworem buforowym:

Disodu wodorofosforan dwunastowodny
Roztwór albuminy ludzkiej
Kwas solny, rozcieńczony (do dostosowania pH)
Kwas pentetowy
Potasu chlorek
Potasu diwodorofosforan
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 12.

Nie zaobserwowano żadnych niezgodności między produktem Zevalin a zestawami infuzyjnymi.

6.3 Okres ważności

66 miesięcy.

Zaleca się użycie produktu bezpośrednio po przeprowadzeniu znakowania radioizotopem. Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu do użycia przez 8 godzin, bez dostępu światła w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Sposób przechowywania produktów radiofarmaceutycznych powinien być zgodny z krajowymi przepisami regulującymi sposób postępowania z materiałami radioaktywnymi.

Warunki przechowywania produktu leczniczego znakowanego radioizotopem, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Zevalin jest dostarczany w postaci zestawu do sporządzania ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem itru-90.

Zevalin zawiera następujące składowe:

Fiolka z ibrytumomabem tiuksetanu: fiołka ze szkła typu I z gumowym korkiem (guma bromobutyłowa powleczona teflonem) zawierająca 2 ml roztworu.

Fiolka z sodu octanem: fiołka ze szkła typu I z gumowym korkiem (guma bromobutyłowa powleczona teflonem) zawierająca 2 ml roztworu.

Fiolka z roztworem buforowym: fiołka ze szkła typu I z gumowym korkiem (guma bromobutyłowa powleczona teflonem) zawierająca 10 ml roztworu.

Fiolka reakcyjna: fiolka ze szkła typu I z gumowym korkiem (guma bromobutyłowa powleczone teflonem).

Wielkość opakowania: 1 zestaw.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne ostrzeżenia

Produkty radiofarmaceutyczne powinny być odbierane, przygotowywane i podawane tylko przez osoby posiadające odpowiednie kwalifikację, we odpowiednich warunkach klinicznych. Ich odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i usuwanie są regulowane przepisami i (lub) odpowiednimi pozwoleniami wydawanymi przez właściwe organy.

Produkty radiofarmaceutyczne powinny zostać przygotowane w sposób zapewniający bezpieczeństwo radiologiczne jak również wymagania dotyczące jakości dla produktów farmaceutycznych. Należy przedsięwziąć odpowiednie działania mające na celu zapewnienie warunków aseptycznych.

Składniki zestawu przeznaczone są wyłącznie do przygotowywania ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem itru-90 i nie należy ich podawać pacjentowi bezpośrednio, bez uprzedniego przeprowadzenia procedury przygotowawczej.

Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Jeżeli w dowolnym momencie przygotowywania produktu pojemniki zostaną uszkodzone, produktu nie należy stosować.

Procedura podawania produktu powinna uwzględnić czynności minimalizujące ryzyko skażenia produktu leczniczego i napromieniowania osób podających. Wymagane jest stosowanie odpowiednich osłon.

Zawartość zestawu przed bezpośrednim przygotowaniem nie jest radioaktywna. Jednak po dodaniu itru-90, podczas końcowego przygotowania produktu, wymagane jest stosowanie odpowiednich osłon dla produktu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Skażone materiały należy usunąć tak jak odpady radioaktywne zgodnie z obowiązującymi procedurami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/264/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 stycznia 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11. DOZYMETRIA

Itr-90 rozkłada się w wyniku emisji cząsteczek beta o wysokiej energii, przy fizycznym okresie półtrwania wynoszącym 64,1 godziny (2,67 dnia). Produktem rozpadu promieniotwórczego jest trwały izotop cyrkonu-90. Zakres promieniowania cząsteczek beta (χ_{90}) emitowanych przez radioizotop itr-90 w tkance wynosi 5 mm.

Analizę szacowanej dawki promieniowania pochłoniętego przeprowadzono przy użyciu obrazowania ilościowego dla produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [^{111}In] jako emitera cząsteczek gamma na podstawie pobranych próbek krwi, z wykorzystaniem oprogramowania MIRDSE3. Dawkę produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [^{111}In] do obrazowania podawano zawsze bezpośrednio po wlewie rytuksymabu 250 mg/m² w celu zmniejszenia liczby komórek CD20+ w krwi obwodowej i optymalizacji biodystrybucji. Po podaniu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [^{111}In] wykonywano badania scyntygraficzne całego ciała w ośmiu odstępach czasowych, uzyskując obrazy zarówno w projekcji przedniej, jak i tylnej. Próbki krwi, wykorzystywane do obliczenia czasu trwania aktywności dla szpiku kostnego, pobierano w ośmiu odstępach czasowych.

W oparciu o badania dozymetryczne produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [^{111}In], obliczono szacunkowe dawki promieniowania dla poszczególnych narządów po podaniu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [^{90}Y] przy radioaktywności 15 MBq/kg i 11 MBq/kg zgodnie ze wskaźnikami wewnętrznego narażenia radiologicznego (*Medical Internal Radiation Dosimetry – MIRD*) (Tabela 3). Szacowane dawki promieniowania pochłoniętego przez zdrowe narządy były znacznie niższe niż ogólnie przyjęte górne bezpieczne wartości graniczne. Wyniki dozymetryczne u poszczególnych pacjentów nie miały wartości predykcyjnej w zakresie toksyczności produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [^{90}Y].

Tabela 3.
Szacowane dawki promieniowania pochłoniętego
przy stosowaniu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y]

Narząd	Zevalin znakowany [⁹⁰ Y] mGy/MBq	
	Mediana	Zakres
Śledziona ¹	9,4	1,8 - 20,0
Wątroba ¹	4,8	2,9 - 8,1
Ściana dolnego odcinka jelita grubego ¹	4,7	3,1 - 8,2
Ściana górnego odcinka jelita grubego ¹	3,6	2,0 - 6,7
Ściana serca ¹	2,9	1,5 - 3,2
Płuca ¹	2,0	1,2 - 3,4
Jądra ¹	1,5	1,0 - 4,3
Jelito cienkie ¹	1,4	0,8 - 2,1
Szpik kostny ²	1,3	0,6 - 1,8
Ściana pęcherza moczowego ³	0,9	0,7 - 1,3
Powierzchnie kości ²	0,9	0,5 - 1,2
Jajniki ³	0,4	0,3 - 0,5
Macica ³	0,4	0,3 - 0,5
Nadnercza ³	0,3	0,2 - 0,5
Mózg ³	0,3	0,2 - 0,5
Piersi ³	0,3	0,2 - 0,5
Ściana pęcherzyka żółciowego ³	0,3	0,2 - 0,5
Mięśnie ³	0,3	0,2 - 0,5
Trzustka ³	0,3	0,2 - 0,5
Skóra ³	0,3	0,2 - 0,5
Żołądek ³	0,3	0,2 - 0,5
Grasica ³	0,3	0,2 - 0,5
Tarczycyca ³	0,3	0,2 - 0,5
Nerki ¹	0,1	0,0 - 0,3
Całe ciało ³	0,5	0,4 - 0,7

1 Badany obszar narządu

2 Badany obszar kości krzyżowej

3 Badany obszar całego ciała

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Przed przystąpieniem do przygotowania leku należy dokładnie przeczytać całą instrukcję.

Należy zastosować właściwą technikę aseptyczną i środki ostrożności w zakresie obchodzenia się z materiałami radioaktywnymi.

Podczas przygotowywania i w trakcie ustalania czystości radiochemicznej produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] należy użyć wodoodpornych rękawiczek.

Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie ochrony radiologicznej zgodnie z lokalnie obowiązującymi przepisami, ponieważ podawanie produktów radiofarmaceutycznych niesie za sobą ryzyko dla innych osób z uwagi na zewnętrzne promieniowanie lub skażenie wskutek rozlania moczu, wymiotów itd.

Charakterystyka radioizotopu itru-90

- Zaleca się następujące minimalne parametry izotopu itru-90:

Poziom radioaktywności w chwili użycia	1,67 do 3,34 GBq/ml
Całkowita możliwa do pobrania radioaktywność w chwili użycia	≥ 1,48 GBq, co odpowiada 0,44 ml do 0,89 ml roztworu itru-90
Stężenie HCl	0,035-0,045 M
Identyfikacja chlorku	Dodatnia
Identyfikacja itru	Dodatnia
Czystość radiochemiczna roztworu chlorku itru -90	≥ 95% wolnego jonowego izotopu itru-90
Endotoksyny bakteryjne	≤ 150 EU/ml
Jałowość	Brak wzrostu
Czystość radionuklidu – zawartość strontu-90	≤ 0,74 MBq strontu-90 / 37 GBq itru-90
Zanieczyszczenia metalami	
Całkowita zawartość metali*	≤ 50 ppm
Zawartość poszczególnych metali*	≤ 10 ppm każdy

* Rodzaje uwzględnianych metali są zależne od konkretnego procesu produkcyjnego. Kontrolę metali można osiągnąć przez walidację procesu lub badanie przed dopuszczeniem produktu do obrotu.

- Dodatkowe badania, które mogą być wymagane w celu oceny przydatności:

Zanieczyszczenia związane z konkretnym procesem:

Całkowita zawartość węgla organicznego (np. organicznych związków chelatujących)	Poniżej progu oznaczenia ilościowego*
Pozostałości z procesu (np. amoniak, azotany)	Poniżej progu oznaczenia ilościowego*
Całkowita zawartość zanieczyszczeń alfa	Poniżej progu oznaczenia ilościowego*
Całkowita zawartość zanieczyszczeń beta (nie stront-90)	Poniżej progu oznaczenia ilościowego*
Całkowita zawartość zanieczyszczeń gamma	Poniżej progu oznaczenia ilościowego*

* Należy uwzględnić w badaniu dopuszczenia produktu do obrotu lub kontroli przez proces walidacji, jeśli powyżej progu oznaczenia ilościowego.

Wskazania w zakresie znakowania produktu Zevalin radioizotopem itru-90:

Do sporządzenia produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] należy zastosować sterylny, wolny od pirogenów chlorek itru -90 o jakości odpowiadającej parametrom podanym w specyfikacji powyżej.

Przed przystąpieniem do znakowania radioizotopem należy wyjąć z lodówki zestaw produktu Zevalin i doprowadzić go do temperatury pokojowej 25°C.

Oczyścić zatyczki gumowe wszystkich fiolek zimnego zestawu i fiolkę z chlorkiem itru -90 za pomocą odpowiedniego wacika zwilżonego alkoholem i pozostawić do wyschnięcia na powietrzu.

Umieścić fiolkę reakcyjną z zestawu zimnego w odpowiedniej osłonie do dozowania (tworzywo sztuczne otoczone warstwą ołowiu).

Etap 1: Przenieść roztwór octanu sodu do fiolki reakcyjnej

Za pomocą sterylnej strzykawki o pojemności 1 ml przenieść roztwór octanu sodu do fiolki reakcyjnej. Objętość dodawanego roztworu octanu sodu odpowiada 1,2-krotności objętości chlorku itru -90, który zostanie przeniesiony w etapie 2.

Etap 2: Przenieść chlorek itru-90 do fiolki reakcyjnej

Stosując technikę aseptyczną, przenieść 1500 MBq chlorku itru -90 za pomocą sterylnej strzykawki o pojemności 1 ml do fiolki reakcyjnej zawierającej roztwór octanu sodu przeniesiony w etapie 1. Dokładnie wymieszać, pokrywając całą wewnętrzną powierzchnię fiolki reakcyjnej, ostrożnie obracając ją. Nie dopuścić do spienienia lub wzburzenia roztworu.

Etap 3: Przenieść roztwór ibrytumomabu tiuksetanu do fiolki reakcyjnej

Za pomocą sterylnej strzykawki o pojemności 2-3 ml przenieść 1,3 ml roztworu ibrytumomabu tiuksetanu do fiolki reakcyjnej. Dokładnie wymieszać, pokrywając całą wewnętrzną powierzchnię fiolki reakcyjnej roztworem, ostrożnie obracając ją. Nie dopuścić do spienienia lub wzburzenia roztworu.

Inkubować roztwór chlorku itru -90/ octanu sodu / ibrytumomabu tiuksetanu w temperaturze pokojowej przez 5 minut. Znakowanie przez czas dłuższy niż 6 minut lub krótszy niż 4 minuty spowoduje nieprawidłową inkorporację radioizotopu.

Etap 4: Dodać roztwór buforowy do fiolki reakcyjnej

Za pomocą strzykawki o pojemności 10 ml z grubą igłą (18-20 G) pobrać roztwór buforowy, aby uzyskać całkowitą objętość 10 ml.

Po pięciu minutach inkubacji odciągnąć z fiolki reakcyjnej taką samą objętość powietrza jak roztworu buforowego do dodania w celu wyrównania

ciśnienia. Natychmiast potem ostrożnie dodać roztwór buforowy po ścianie fiolki reakcyjnej w celu zakończenia procesu inkubacji. Nie spienić, nie wstrząsać ani nie wzburzać roztworu.

Etap 5: Określić radioaktywność właściwą roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y]

Czystość radiochemiczna produktu znakowanego radioizotopem jest wystarczająca, jeśli ponad 95% izotopu itru-90 jest związane z przeciwciałem monoklonalnym.

Przed podaniem produktu pacjentowi należy skontrolować procentową inkorporację radioizotopu przygotowanego produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] zgodnie z procedurą przedstawioną poniżej.

Ostrzeżenie: dawka dla pacjenta nie może przekroczyć 1200 MBq.

Instrukcje w zakresie ustalania procentowej inkorporacji radioizotopu

Sprawdzenie inkorporacji radioizotopu, w celu określenia czystości radiochemicznej, jest wykonywane metodą bezpośredniej chromatografii cienkowarstwowej (ITLC) i należy je przeprowadzić zgodnie z poniższą procedurą.

Wymagane materiały nie dostarczane w zestawie z produktem Zevalin:

- Komora chromatograficzna
- Faza ruchoma: roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), bez bakteriostryktyków
- Paski ITLC (np. paski ITLC do chromatografii TEC-Control, Biodex, Shirley, Nowy Jork, USA, nr art. 150-772 lub odpowiednik, wymiary: około 0,5-1 cm x 6 cm)
- Fiolki scyntylicyjne
- Roztwór mieszaniny scyntylicyjnej LSC (np. Ultima Gold, nr katalogowy 6013329, Packard Instruments, USA, lub odpowiednik)

Procedura badania:

1.) Dodać około 0,8 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do komory chromatograficznej, tak aby płyn nie zetknął się z oznaczeniem początku 1,4 cm na pasku ITLC.

2.) Za pomocą strzykawki do insuliny o pojemności 1 ml z igłą o grubości 25-26 G umieścić wiszącą kroplę (7-10 µl) produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] na początku paska ITLC. Przenosić krople pojedynczo na każdy z trzech pasków ITLC. Przed umieszczeniem produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] na paskach ITLC konieczne może być jego rozcieńczenie (1:100).

3.) Umieścić pasek ITLC w komorze chromatograficznej i pozwolić, aby czoło fazy ruchomej przesunęło się za oznaczenie 5,4 cm.

4.) Wyjąć pasek ITLC i przeciąć na pół wzdłuż linii cięcia 3,5 cm. Umieścić każdą połówkę w osobnych fiolkach scyntylicyjnych, do których należy dodać 5 ml roztworu scyntylicyjnego LSC (np. Ultima Gold, nr katalogowy 6013329, Packard Instruments, USA, lub odpowiednik). Dla każdej fiolki

przeprowadzić procedurę liczenia przez jedną minutę przy użyciu licznika cząstek beta

lub innego odpowiedniego urządzenia (liczba cząstek rejestrowanych w ciągu minuty – CPM), odnotować liczbę netto i dokonać korekty z uwzględnieniem tła.

5.) Obliczyć średnią czystość radiochemiczną (RCP) według następującego wzoru:

$$6.) \text{ Średnia \% RCP} = \frac{\text{dolna połowa CPM netto} \times 100}{\text{górną połowa CPM netto} + \text{dolna połowa CPM netto}}$$

7.) W przypadku stwierdzenia, że średnia czystość radiochemiczna wynosi poniżej 95% nie należy podawać produktu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1.1 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zevalin 1,6 mg/ml zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego do infuzji
Ibrytumomab tiuksetan [⁹⁰Y]

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 3,2 mg ibrytumomabu tiuksetanu* do rozcieńczenia w 2 ml roztworu (1,6 mg na ml).

* rekombinowane przeciwciało monoklonalne IgG₁ pochodzenia mysiego, wytwarzane techniką DNA w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO), oraz skoniugowane z czynnikiem chelatującym MX-DTPA

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Fiolka z ibrytumomabem tiuksetanem:

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

Fiolka z sodu octanem:

Sodu octan
Woda do wstrzykiwań

Fiolka z roztworem buforowym:

Roztwór albuminy ludzkiej
Sodu chlorek
Disodu wodorofosforan dwunastowodny
Sodu wodorotlenek
Potasu diwodorofosforan
Potasu chlorek
Kwas pentetowy
Kwas solny, rozcieńczony
Woda do wstrzykiwań

Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego do infuzji.

Jedna fiolka z ibrytumomabem tiuksetanem.

2 ml roztworu octanu sodu

10 ml roztworu buforowego

Pusta fiolka reakcyjna (10 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt leczniczy przeznaczony do podawania wyłącznie przez upoważnione osoby.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Zaleca się użycie produktu bezpośrednio po przeprowadzeniu znakowania radioizotopem. Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu do użycia przez 8 godzin, bez dostępu światła w temperaturze 2°C do 8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Skażone materiały należy usunąć tak jak odpady radioaktywne zgodnie z obowiązującymi procedurami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/264/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z ROZTWOREM IBRYTUMOMABU TIUKSETANU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zevalin 1,6 mg/ml zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego
Roztwór ibrytumomabu tiuksetanu
Infuzja dożylna, po przygotowaniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3,2 mg / 2 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z SODU OCTANEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zevalin 1,6 mg/ml zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego
Roztwór ibrytumomabu tiuksetanu
Infuzja dożylna, po przygotowaniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z ROZTWOREM BUFOROWYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zevalin 1,6 mg/ml zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego
Roztwór buforowy
Infuzja dożylna, po przygotowaniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA REAKCYJNA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zevalin 1,6 mg/ml zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego
Fiolka reakcyjna
Infuzja dożylna, po przygotowaniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Pusta

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Zevalin 1,6 mg/ml zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego do infuzji Ibrytumomab tiuksetan [⁹⁰Y]

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zevalin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Zevalin
3. Jak stosować lek Zevalin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zevalin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. CO TO JEST LEK ZEVALIN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Ten lek to produkt radiofarmaceutyczny przeznaczony wyłącznie do celów leczniczych.

Zevalin to zestaw do sporządzania substancji czynnej – ibrytumomabu tiuksetanu [⁹⁰Y], przeciwciała monoklonalnego znakowanego pierwiastkiem radioaktywnym – itrem-90 (⁹⁰Y). Zevalin przyłącza się do białka (CD20) na powierzchni określonych białych krwinek (komórek B) i niszczy je promieniowaniem.

Lek Zevalin jest stosowany do leczenia pacjentów chorych na swoiste podgrupy chłoniaka nieziarniczego komórek B (chłoniak nieziarniczny CD20+ o mniejszym stopniu złośliwości lub transformujący z komórek B), jeśli wcześniejsze leczenie rytuksymabem, innym przeciwciałem monoklonalnym, nie było skuteczne lub przestało działać (choroba oporna na leczenie lub nawrót).

Lek Zevalin jest stosowany również u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Jest on stosowany jako leczenie **konsolidacyjne** w celu poprawy/wzmocnienia zmniejszenia liczby komórek chłoniaka (remisji) uzyskanej początkowym schematem chemioterapii.

Stosowanie leku Zevalin jest związane z ekspozycją na niewielkie dawki promieniowania. Lekarz prowadzący oraz lekarz medycyny nuklearnej ocenili, że korzyści kliniczne, które pacjent uzyska w wyniku zastosowania produktu radiofarmaceutycznego są większe, niż ryzyko związane z ekspozycją na promieniowanie.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED OTRZYMANIEM LEKU ZEVALIN

Kiedy nie wolno stosować leku Zevalin:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** (nadwrażliwość) na którąkolwiek z poniższych substancji:
 - ibrytumomab tiuksetan, chlorek itru, lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zevalin (wymienione w punkcie 6 „Co zawiera lek Zevalin”)
 - rytuksymab lub inne białka pochodzenia mysiego
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią (patrz również „Cięża i karmienie piersią”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Zevalin

Stosowanie leku Zevalin nie jest zalecane w następujących przypadkach, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku:

- **jeśli więcej niż jedna czwarta szpiku kostnego zawiera komórki nowotworowe,**
- **jeśli pacjent był poddawany napromienianiu wiązką zewnętrzną (rodzaj radioterapii) obejmującemu więcej niż jedną czwartą szpiku kostnego,**
- **jeśli podawany jest tylko Zevalin liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000/mm³**
- **jeśli liczba płytek krwi jest mniejsza niż 150 000/mm³ po chemioterapii**
- **jeśli liczba białych krwinek jest mniejsza niż 1500/mm³,**
- **jeśli w przeszłości u pacjenta wykonano przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych krwi.**

Jeśli pacjent był poddany leczeniu innymi białkami (szczególnie pochodzenia mysiego) przed leczeniem lekiem Zevalin, wystąpienie reakcji alergicznej może być bardziej prawdopodobne.

Konieczne może być wówczas wykonanie badań na obecność pewnych przeciwciał.

Dodatkowo lek Zevalin nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym dotyczącym mózgu i (lub) rdzenia kręgowego, ponieważ tacy pacjenci nie byli włączeni do badań klinicznych.

Dzieci

Zevalin nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych) są ograniczone.

Nie obserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności między tymi pacjentami a młodszymi pacjentami.

Lek Zevalin a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W szczególności lekarz musi przerwać leczenie pacjenta czynnikami wzrostu, takimi jak filgrastim, na okres od trzech tygodni przed podaniem pacjentowi leku Zevalin do dwóch tygodni po leczeniu lekiem Zevalin.

Jeśli Zevalin jest podawany pacjentowi przed upływem 4 miesięcy po chemioterapii zawierającej substancję czynną fludarabinę u pacjenta może wystąpić zwiększone ryzyko zmniejszenia liczby komórek krwi.

Należy powiedzieć lekarzowi o otrzymywaniu leku Zevalin, jeśli po jego zastosowaniu pacjent ma być poddany szczepieniu.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Zevalin nie wolno stosować w okresie ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz zleci wykonanie badań w celu wykluczenia ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą stosować niezawodną metodę antykoncepcji w czasie leczenia lekiem Zevalin i przez rok po zakończeniu leczenia. Istnieje potencjalne ryzyko, że promieniowanie jonizujące leku Zevalin mogłoby mieć szkodliwe działanie na jajniki i jądra. Należy zapytać się lekarza, w jakim stopniu może to dotyczyć pacjenta.

Kobiety nie mogą karmić piersią w trakcie leczenia i do 12 miesięcy po leczeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Zevalin może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż zawroty głowy są jednym z często odnotowywanych objawów niepożądanych. Należy zachować ostrożność do chwili całkowitego ustąpienia objawów.

Lek Zevalin zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 28 mg sodu na dawkę, w zależności od stężenia radioaktywności. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ZEVALIN

Istnieją rygorystyczne przepisy dotyczące stosowania, przygotowania i usuwania produktów radiofarmaceutycznych. Lek Zevalin będzie stosowany wyłącznie w specjalnych, nadzorowanych pomieszczeniach. Ten lek będzie przygotowywany i podawany wyłącznie przez osoby, które zostały przeszkolone i posiadają odpowiednie kwalifikacje w zakresie bezpieczeństwa stosowania leku. Osoby te zachowają szczególną ostrożność, aby zapewnić bezpieczeństwo przy stosowaniu leku i poinformują pacjenta o podjętych działaniach.

Dawka leku Zevalin zależy od masy ciała pacjenta, liczby płytek krwi oraz przyczyny stosowania leku Zevalin (wskazania). Maksymalna dawka nie może przekraczać 1200 MBq („megabekereli”, jednostki pomiaru radioaktywności).

Lek Zevalin jest stosowany z innym lekiem zawierającym substancję czynną rytuksymab.

Pacjent otrzyma łącznie 3 infuzje w czasie dwóch wizyt w placówce medycznej, w odstępie 7 do 9 dni.

- Dnia 1 pacjent otrzyma jeden wlew rytuksymabu.
- Dnia 7, 8 lub 9 pacjent otrzyma jeden wlew rytuksymabu, a następnie jeden wlew leku Zevalin krótko potem (w ciągu 4 godzin).

Zalecana dawka to:

W leczeniu konsolidacyjnym pacjentów z chłoniakiem grudkowym

- Zazwyczaj stosowana dawka to 15 MBq/kg masy ciała.

W leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym niereagującym na rytuksymab

- Zazwyczaj stosowana dawka to 11 lub 15 MBq na kg masy ciała, w zależności od liczby płytek krwi.

Przygotowanie leku Zevalin

Lek Zevalin nie jest stosowany bezpośrednio, ale musi być najpierw przygotowany przez pracownika służby zdrowia. Zestaw pozwala na połączenie przeciwciała – ibrytomomabu tiuksetanu – z izotopem radioaktywnym – itrem ⁹⁰Y (znakowanie radioizotopem).

Sposób podawania leku Zevalin

Lek Zevalin jest podawany w postaci infuzji dożylniej (wlew kroplowy do żyły) zazwyczaj trwającej około 10 minut.

Po podaniu leku Zevalin

Wielkość napromieniania, na jaką będzie narażony organizm pacjenta w trakcie leczenia lekiem Zevalin, jest mniejsza niż w przypadku radioterapii. Większość substancji radioaktywnej ulegnie rozkładowi w organizmie, ale mała część będzie wydalona z moczem. Z tego powodu przez tydzień po infuzji leku Zevalin należy szczególnie dokładnie myć ręce po każdym oddaniu moczu.

Po leczeniu lekarz będzie zlecał regularne badania krwi w celu sprawdzenia liczby płytek i białych krwinek. Zazwyczaj ich liczba zmniejsza się około dwa miesiące po rozpoczęciu leczenia.

Jeśli lekarz planuje leczenie pacjenta innym przeciwciałem po leczeniu lekiem Zevalin, konieczne będzie wykonanie badań pod kątem specjalnych przeciwciał. Jeśli jest to konieczne, lekarz przekaze stosowne informacje.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Zevalin

Lekarz zastosuje w razie konieczności odpowiednie leczenie, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek szkodliwe działania. Może to obejmować przerwanie leczenia lekiem Zevalin i leczenie czynnikami wzrostu lub komórkami macierzystymi pacjenta.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Zevalin może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **niezwłocznie** skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek z poniższych objawów:

- **infekcja**, gorączka, dreszcze,
- **posocznica (sepsa)**: gorączka i dreszcze, zmiany w stanie psychicznym, przyspieszony oddech, przyspieszenie częstości akcji serca, zmniejszone oddawanie moczu, niskie ciśnienie krwi, wstrząs, problemy związane z krwawieniem lub krzepnięciem krwi
- **zakażenia płuc (zapalenie płuc)**: trudności z oddychaniem
- **mała liczba komórek krwi**: nietypowa skłonność do powstawania siniaków, bardziej obfite niż zazwyczaj krwawienie po skaleczeniu, gorączka lub nietypowe uczucie zmęczenia lub zadyszka
- **ciężkie reakcje ze strony błon śluzowych**, mogące wystąpić kilka dni lub miesięcy po podaniu leku Zevalin i (lub) rytuksymabu. Lekarz niezwłocznie przerwie leczenie.
- **wynaczynienie** (wyciek infuzji do otaczających tkanek): ból, palenie, pieczenie lub inna reakcja w miejscu infuzji podczas podawania. Lekarz natychmiast przerwie infuzję i rozpocznie ponownie podając lek Zevalin do innej żyły.
- **reakcje alergiczne (nadwrażliwości)/reakcje na infuzje**: objawami reakcji alergicznych/reakcji na infuzje mogą być reakcje skórne, trudności z oddychaniem, obrzęk, świąd, nagłe zaczerwienienie twarzy, dreszcze, zawroty głowy (jako potencjalna oznaka niskiego ciśnienia tętniczego krwi). W zależności od rodzaju/stopnia nasilenia reakcji lekarz podejmie decyzję, czy leczenie musi być natychmiast przerwane.

Działania niepożądane oznaczone gwiazdką (*) prowadziły w niektórych przypadkach do śmierci, albo w badaniach klinicznych albo po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane oznaczone dwoma gwiazdkami (**) były dodatkowo obserwowane podczas leczenia konsolidacyjnego.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zmniejszona liczba płytek krwi, białych i czerwonych krwinek (*trombocytopenia, leukocytopenia, neutropenia, niedokrwistość*)*
- nudności
- osłabienie, gorączka, dreszcze
- zakażenie*
- zmęczenie**
- drobne wylewy krwi do skóry o wyglądzie czerwonych kropek (*wybroczyny*)**

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- posocznica (*sepsa*)*; zakażenie płuc (*zapalenie płuc*)*; infekcje dróg moczowych, zakażenia grzybicze w jamie ustnej, takie jak pleśniawka jamy ustnej (*kandydoza jamy ustnej*)
- inne nowotwory złośliwe krwi (*zespół mielodysplastyczny (MDS) / ostra białaczka szpikowa (AML)*)*, **; ból nowotworowy

- gorączka ze zmniejszeniem liczby określonych białych krwinek (*neutropenia z gorączką*); zmniejszone liczby wszystkich komórek krwi (*pancytopenia*)*; zmniejszona liczba limfocytów (*limfocytopenia*)
- reakcje alergiczne (*nadwrażliwości*)
- poważna utrata apetytu (*jadłowstręt*)
- uczucie niepokoju (*lęk*) lub kłopoty ze spaniem (*bezsenność*)
- zawroty głowy; bóle głowy
- krwawienie z powodu zmniejszonej liczby płytek krwi*
- kaszel, katar
- wymioty, ból brzucha; biegunka; niestrawność; podrażnienie gardła; zaparcia
- wysypka, świąd
- ból stawów, ból mięśni, ból pleców, ból karku
- ból, objawy grypopodobne, ogólne złe samopoczucie, obrzęk wywołany gromadzeniem się płynu w ramionach i nogach oraz innych tkankach (*obrzęk obwodowy*), nasilone pocenie się
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi (*nadciśnienie*)**
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (*niedociśnienie*)**
- brak miesiączki**

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- przyspieszenie czynności serca (*tachykardia*)

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów)

- łagodny guz mózgu (*oponiak*)
- krwawienie w mózgu z powodu zmniejszonej liczby płytek krwi*

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania:

- reakcje skóry i błon śluzowych (w tym zespół *Stevensa-Johnsona*)*
- wyciek infuzji do otaczających tkanek (*wynaczynienie*), powodujące stan zapalny skóry (*miejscowe zapalenie skóry*) i miejscowe złuszczenie lub owrzodzenie w miejscu infuzji
- uszkodzenie tkanek otaczających nowotwory układu chłonnego i powikłania spowodowane obrzękiem takich nowotworów

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZEVALIN

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Zevalin po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Lek będzie przechowywany przez pracownika służby zdrowia.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Sposób przechowywania powinien być zgodny z krajowymi przepisami regulującymi sposób postępowania z materiałami radioaktywnymi.

Zaleca się użycie produktu bezpośrednio po przeprowadzeniu znakowania radioizotopem. Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu do użycia przez 8 godzin, bez dostępu światła w temperaturze od 2°C do 8°C.

6. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA I INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zevalin

- Substancją czynną leku jest ibrytumomab tiuksetan. Każda fiolka zawiera 3,2 mg ibrytumomabu tiuksetanu w 2 ml roztworu (1,6 mg na ml).
 - Pozostałe składniki to:
 - *fiolka z ibrytumomabem tiuksetanem*: sodu chlorek, woda do wstrzykiwań
 - *fiolka z sodu octanem*: sodu octan, woda do wstrzykiwań
 - *fiolka z roztworem buforowym*: roztwór albuminy ludzkiej, sodu chlorek, disodu wodorofosforan dwunastowodny, sodu wodorotlenek, potasu dwuwodorofosforan, potasu chlorek, kwas pentetowy, kwas solny (rozcieńczony) do dostosowania pH, woda do wstrzykiwań
- Gotowy produkt po znakowaniu radioizotopem zawiera 2,08 mg ibrytumomabu tiuksetanu [⁹⁰Y] w całkowitej objętości 10 ml.

Jak wygląda lek Zevalin i co zawiera opakowanie

Zevalin jest zestawem do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego do infuzji, zawierającym:

- jedną fiolkę szklaną z ibrytumomabem tiuksetanem, z 2 ml przejrzystego, bezbarwnego roztworu
- jedną fiolkę szklaną z sodu octanem, z 2 ml przejrzystego, bezbarwnego roztworu
- jedną fiolkę szklaną z roztworem buforowym, z 10 ml przejrzystego roztworu o zabarwieniu żółtym do bursztynowego
- jedną fiolkę szklaną reakcyjną (pustą)

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA
(POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji ibrytumomab tiuksetan, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Komitet PRAC uznał, że informacje na temat zespołu mielodysplastycznego (MDS) / ostrej białaczki szpikowej (AML) w punkcie 4.8 ChPL wymagają dodatkowego wyjaśnienia. Należy podać informację, że określenie częstości „często” odnoszące się do tego niepożądanego działania leku ustalono na podstawie badania dotyczącego leczenia konsolidacyjnego stosowanego po indukcji remisji u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. W tym samym punkcie ChPL należy odpowiednio zmienić opis działania niepożądanego, aby wyjaśnić, które stwierdzenia odnoszą się do którego z dwóch wskazań (leczenie konsolidacyjne w chłoniaku grudkowym bądź nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak nieziarniczny). Należy również odpowiednio poprawić Ulotkę dołączoną do opakowania.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji ibrytumomab tiuksetan komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną ibrytumomab tiuksetan pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.