

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zevalin 1,6 mg/ml, trusă (kit) pentru preparate radiofarmaceutice pentru perfuzie

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zevalin se găsește sub forma unui kit pentru prepararea de ibritumomab tiuxetan marcat radioactiv cu Ytriu-90.

Kit-ul conține un flacon cu ibritumomab tiuxetan, un flacon cu soluție de acetat de sodiu, un flacon cu soluție tampon și un flacon pentru reacție gol. Radionuclidul nu face parte din kit.

Un flacon de ibritumomab tiuxetan conține ibritumomab tiuxetan* 3,2 mg în 2 ml soluție (1,6 mg pe ml).

*anticorp monoclonal murin de tip IgG₁, produs prin tehnologie ADN recombinant dintr-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) și conjugat cu agentul chelator MX-DTPA.

După marcarea radioactivă, preparatul final conține ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y] 2,08 mg într-un volum total de 10 ml.

Excipienți

Acest medicament conține până la 28 mg sodiu pe doză, în funcție de concentrația radioactivității. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Trusă (kit) pentru preparate radiofarmaceutice pentru perfuzie

Flacon cu ibritumomab tiuxetan: soluție limpede, incoloră.

Flacon cu soluție de acetat de sodiu: soluție limpede, incoloră.

Flacon cu soluție tampon: soluție limpede, de culoare galbenă până la aurie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zevalin este indicat la adulți.

Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] este indicat ca terapie de consolidare după inducerea remisiunii la pacienți cu limfom folicular, netratați anterior. Nu s-a stabilit beneficiul Zevalin după administrarea rituximab în asociere cu chimioterapia.

Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] este indicat în tratamentul pacienților adulți cu limfom non - Hodgkin (LNH) cu celule B, CD20+, forma foliculară, recidivant după rituximab sau refractar la rituximab.

4.2 Doze și mod de administrare

Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] trebuie recepționat, manipulat și administrat numai de către personalul calificat și trebuie preparat în conformitate atât cu reglementările privind siguranța radiologică, cât și cu calitatea farmaceutică (pentru mai multe detalii, vezi și pct. 4.4, 6.6 și 12).

Doze

Zevalin trebuie administrat după tratamentul anterior cu rituximab. Pentru informații complete privind utilizarea rituximabului, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru rituximab.

Schema de administrare constă în două administrări intravenoase de rituximab și o administrare de Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y], în ordinea următoare:

Ziua 1: perfuzie intravenoasă cu rituximab 250 mg/m².

Ziua 7 sau 8 sau 9:

- perfuzie intravenoasă de scurtă durată (în decurs de 4 ore) cu rituximab 250 mg/m² înaintea administrării soluției de Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y].
- perfuzie intravenoasă cu soluție de Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y], timp de 10 minute.

Utilizare repetată: nu sunt disponibile date privind repetarea tratamentului pacienților cu Zevalin.

Doza de radioactivitate recomandată în cazul soluției de Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] este:

Tratamentul limfomului non - Hodgkin (LNH) cu celule B, CD20+, forma foliculară, recidivant după rituximab sau refractar la rituximab.

- Pacienți cu ≥ 150000 trombocite/mm³: 15 MBq/kilogram.
- Pacienți cu 100000-150000 trombocite /mm³: 11 MBq/kilogram

Doza maximă nu trebuie să depășească 1200 MBq.

Utilizare repetată: nu sunt disponibile date privind repetarea tratamentului pacienților cu Zevalin marcat radioactiv cu [90Y].

Terapia de consolidare după inducerea remisiunii la pacienți cu limfom folicular netratați anterior:

- La pacienții cu ≥ 150000 trombocite/mm³: 15 MBq/kilogram până la un maxim de 1200 MBq.
- Pentru pacienții cu mai puțin de 150000 trombocite pe mm³ vezi pct. 4.4.

Utilizare repetată: nu sunt disponibile date privind repetarea tratamentului pacienților cu Zevalin marcat radioactiv cu [90Y].

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Zevalin nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Vârstnici

Sunt disponibile date limitate privind administrarea la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani). Nu s-au observat diferențe generale privind siguranța și eficacitatea între acești pacienți și pacienții mai tineri.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală.

Mod de administrare

Soluția de Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] trebuie preparată conform pct. 12.

Înainte de administrare la pacient, procentul de incorporare radioactivă a soluției preparate de Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] trebuie verificat conform procedurii prezentate la pct. 12.

Preparatul nu trebuie administrat în cazul în care puritatea radiochimică medie este sub 95%.

Soluția preparată trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă lentă, timp de 10 minute.

Perfuzia nu trebuie administrată în bolus intravenos.

Zevalin poate fi perfuzat direct, prin întreruperea fluxului unei perfuzii și injectarea directă în linia de perfuzie. Între pacient și perfuzor trebuie să fie intercalat un filtru de 0,2 sau 0,22 microni, cu afinitate scăzută pentru proteine. După perfuzarea Zevalin, linia de perfuzie trebuie spălată cu cel puțin 10 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la ibritumomab tiuxetan, la clorură de Ytriu, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la rituximab sau la alte proteine derivate din murine.
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece schema de administrare cu Zevalin include rituximab vezi și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru rituximab.

Soluția de Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] trebuie recepționată, manipulată și administrată numai de către personal calificat, cu autorizație guvernamentală pentru utilizarea și manipularea radionuclizilor, în structuri adecvate. Primirea, prepararea, utilizarea, transferul, păstrarea și eliminarea sa sunt supuse reglementărilor și/sau autorizațiilor corespunzătoare din partea organizațiilor oficiale locale competente.

Produsele radiofarmaceutice trebuie preparate de către utilizator într-un mod care să respecte atât normele de siguranță pentru radiații, cât și cerințele privind calitatea produsului radiofarmaceutic. Trebuie luate precauții speciale de asepsie, în conformitate cu reglementările BPF (Bună Practică de Fabricație) în vigoare pentru produsele farmaceutice.

Perfuziile trebuie administrate sub supravegherea atentă a unui medic cu experiență, care să aibă imediat la dispoziție facilități complete de resuscitare (pentru precauții privind produsele radiofarmaceutice, vezi și pct. 4.2 și 12).

Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] nu trebuie administrat pacienților care prezintă risc de a dezvolta toxicitate hematologică care poate pune viața în pericol.

Zevalin nu trebuie administrat la pacienții prezentați mai jos, deoarece siguranța și eficacitatea sa nu au fost stabilite:

- peste 25% din măduva osoasă este infiltrată cu celule limfomatoase
- radioterapie externă anterioară pe mai mult de 25% din măduva osoasă activă
- număr de trombocite < 100000/mm³ (monoterapie) și număr de trombocite < 150000/mm³ (terapie de consolidare)
- număr de neutrofile < 1500/mm³,
- transplant anterior medular sau de celule stem

- *Toxicitate hematologică*

Se recomandă precauții speciale privind deprimarea măduvei osoase. La majoritatea pacienților, administrarea de Zevalin (după tratamentul anterior cu rituximab) determină citopenie severă și prelungită care este, în general, reversibilă (vezi pct. 4.8). Prin urmare, după administrarea Zevalin se impune monitorizarea săptămânală a hemogramei complete și a numărului de trombocite, până când valorile revin la normal sau atâta timp cât este indicat din punct de vedere clinic. Riscul toxicității hematologice poate fi crescut după scheme de administrare anterioare care conțin fludarabină (pentru detalii vezi pct. 4.5).

- *Tratament cu factori de creștere*

Pacienților nu trebuie să li se administreze tratament cu factor de creștere, cum este G-CSF cu 3 săptămâni înaintea administrării de Zevalin și, de asemenea, cu 2 săptămâni după terminarea tratamentului, pentru a se evalua corect, rezervele adecvate de măduvă osoasă și datorită sensibilității posibile a celulelor mieloides cu diviziune rapidă la radiație (vezi și pct. 4.5).

- *Anticorpi umani anti-murini*

Pacienții cărora li s-au administrat proteine derivate din murine anterior tratamentului cu Zevalin trebuie testați pentru prezența anticorpilor umani anti-murini (HAMA). Pacienții care au dezvoltat HAMA pot prezenta reacții alergice sau de hipersensibilitate când sunt tratați cu Zevalin sau cu alte proteine derivate din murine.

După tratamentul cu Zevalin, pacienții trebuie, în general, testați pentru apariția HAMA, înaintea oricărui tratament ulterior cu proteine derivate din murine.

- *Reacții legate de perfuzie*

În timpul sau după administrarea de Zevalin după tratamentul anterior cu rituximab, pot apărea reacții legate de perfuzie. Semnele și simptomele reacțiilor legate de perfuzie pot include amețeli, tuse, greață, vărsături, erupție cutanată tranzitorie, prurit, tahicardie, astenie, pirexie și frisoane (vezi pct. 4.8). În cazul unor reacții posibil severe legate de perfuzie, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

- *Hipersensibilitate*

Reacțiile de hipersensibilitate în urma administrării Zevalin sunt observate frecvent. Reacțiile de hipersensibilitate severe, inclusiv reacții anafilactice, au apărut la < 1% dintre pacienți (vezi și pct. 4.8). În cazul reacțiilor de hipersensibilitate, perfuzia cu Zevalin trebuie întreruptă imediat. Medicamentele utilizate în tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, de exemplu, adrenalina, antihistaminice și corticosteroizi, trebuie să fie la îndemână în eventualitatea apariției unei reacții alergice în timpul administrării de rituximab sau Zevalin radiomarcate.

- *Reacții severe mucocutanate*

Reacții adverse severe mucocutanate, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală, s-au raportat în asociere cu Zevalin, după tratamentul anterior cu rituximab. Debutul acestor reacții a fost variabil, de la câteva zile la câteva luni. La pacienții care au prezentat o reacție adversă severă mucocutanată, tratamentul trebuie întrerupt.

- *Contracepție*

Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale privind efectul asupra fertilității și a funcției de reproducere. Există un potențial risc privind faptul că radiațiile ionizante prin Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] pot provoca efecte toxice asupra gonadelor la femei și bărbați. Din cauza naturii compusului, atât femeile aflate în perioada fertilă, cât și bărbații, trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zevalin și până la 12 luni după încetarea acestuia (vezi și pct. 4.6 și 5.2).

- *Imunizare*

Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea imunizării cu orice vaccin și, în special, a vaccinurilor cu virusi vii, după tratamentul cu Zevalin. Datorită riscului potențial de apariție a infecțiilor virale, nu se recomandă administrarea vaccinurilor cu virusi vii la pacienții cărora li s-a administrat recent Zevalin

(vezi pct. 4.5). Trebuie luată în considerare o potențială capacitate limitată de dezvoltare a unui răspuns umoral imediat sau întârziat la orice vaccin după tratamentul cu Zevalin.

- *LNH cu implicarea SNC*

Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu limfom al SNC, deoarece acești pacienți nu au fost incluși în studiile clinice. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea Zevalin la pacienții cu LNH cu implicarea SNC.

- *Extravazare*

Se impune monitorizarea atentă pentru evidențierea extravazării în timpul injectării Zevalin, pentru evitarea leziunilor tisulare asociate cu radiațiile. Dacă apar orice semne sau simptome de extravazare, perfuzia trebuie întreruptă imediat și reluată într-o altă venă.

- *Malignități secundare*

Utilizarea Zevalin este asociată cu un risc crescut de malignități secundare, inclusiv leucemie mieloidă acută (LMA) și sindrom mielodisplazic (SMD) (vezi și pct. 4.8).

- *Excipienți*

Soluția finală de Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] conține până la 28 mg sodiu pe doză, în funcție de concentrația radioactivității. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se cunosc interacțiuni cu alte medicamente. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Pacienților nu trebuie să li se administreze tratament cu factor de creștere, cum este G-CSF cu 3 săptămâni înaintea tratamentului cu Zevalin și, de asemenea, cu 2 săptămâni după terminarea tratamentului (vezi și pct. 4.4).

Într-un studiu clinic în care Zevalin s-a administrat pentru terapia de consolidare după chimioterapia de primă linie, s-a observat o frecvență mai mare a cazurilor de neutropenie și trombocitopenie severe și prelungite, la pacienții cărora li s-a administrat Zevalin în primele 4 luni după chimioterapia asociată cu fludarabină și mitoxantronă și/sau ciclofosamidă, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat oricare alt tip de chimioterapie. În consecință, riscul toxicității hematologice poate fi crescut când se utilizează Zevalin la scurt timp (< 4 luni) după schemele de administrare care conțin fludarabină (vezi și pct. 4.4).

Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea imunizării cu orice vaccin, în special, cu vaccinurile cu viruși vii, după tratamentul cu Zevalin (vezi și pct. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-au efectuat studii privind funcția de reproducere la animale la care s-a administrat ibritumomab tiuxetan. Datorită capacității cunoscute a IgG de a traversa bariera fetoplacentară și a riscului semnificativ asociat cu radiațiile, Zevalin este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Trebuie exclusă prezența unei sarcini anterior începerii tratamentului.

Orice femeie care nu a avut menstruație timp de o lună trebuie considerată gravidă până la proba contrarie și trebuie luate în considerare terapii alternative care nu implică radiații ionizante.

Atât femeile aflate în perioada fertilă, cât și bărbații, trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zevalin și până la 12 luni după încetarea acestuia.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ibrutumomabul tiuxetan se excretă în laptele uman. Deoarece IgG maternel se excretă în lapte și datorită potențialului necunoscut de absorbție și imunosupresie la sugar, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și până la 12 luni după încetarea acestuia.

Deși nu se cunoaște dacă ibrutumomabul tiuxetan se excretă în laptele uman, este cunoscut faptul că IgG maternel se excretă în lapte uman. Ca urmare, femeia trebuie să întrerupă alăptarea, întrucât potențialul de absorbție și imunosupresie la sugar este necunoscut. Zevalin trebuie utilizat după tratamentul anterior cu rituximab pentru care alăptarea nu este recomandată în timpul și până la 12 luni după tratament (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului rituximab pentru recomandări suplimentare privind utilizarea acestuia).

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii la animale privind efectul Zevalin asupra fertilității la bărbați sau femei. Există un potențial risc privind faptul că radiațiile ionizante prin Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] pot provoca efecte toxice asupra gonadelor la femei și bărbați (vezi pct. 4.4 și 5.2). Pacienții trebuie informați că fertilitatea poate fi afectată și că pacienții de sex masculin pot lua în considerare posibilitatea crioprezervării materialului seminal.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deoarece amețelile s-au raportat ca reacție adversă frecventă, Zevalin poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Expunerea la radiații ionizante este asociată cu inducerea cancerului și un potențial de apariție a anomaliilor ereditare. În toate cazurile, este necesar să vă asigurați că riscurile iradierii sunt mai mici decât cele asociate bolii propriu-zise.

Deoarece Zevalin este utilizat după tratamentul anterior cu rituximab (pentru detalii vezi pct. 4.2), vezi și informațiile privind prescrierea rituximabului.

Profilul general de siguranță al Zevalin după tratamentul anterior cu rituximab se bazează pe datele obținute de la 349 pacienți cu limfom non-Hodgkin recidivant sau refractar, de grad mic, folicular sau transformat cu celule B studiați în cinci studii clinice, pe datele dintr-un studiu cu 204 pacienți cărora li s-a administrat Zevalin ca și terapie de consolidare după inducerea remisiunii de primă linie și din monitorizarea după punerea pe piață a medicamentului.

La pacienții cărora li s-a administrat Zevalin după tratamentul anterior cu rituximab, reacțiile adverse la medicament observate cel mai frecvent sunt trombocitopenie, leucocitopenie, neutropenie, anemie, infecții, pirexie, greață, astenie, frisoane, peteșii și fatigabilitate.

Cele mai grave reacții adverse la medicament la pacienții cărora li s-a administrat Zevalin după tratamentul anterior cu rituximab sunt:

- citopenii severe și prelungite (vezi și „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”);
- infecții;
- hemoragie asociată trombocitopeniei;
- reacții severe mucocutanate (vezi și „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”);
- sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută.

S-au raportat evoluții letale pentru fiecare dintre următoarele reacții adverse severe la medicament. Aceste raportări au provenit fie din studii clinice, fie din experiența după punerea pe piață a medicamentului;

- infecție;
- sepsis;
- pneumonie;
- sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută;

- anemie;
- pancitopenie;
- hemoragie asociată trombocitopeniei;
- hemoragie intracraniană asociată trombocitopeniei;
- reacții mucocutanate, incluzând sindromul Stevens-Johnson.

În tabelul de mai jos sunt prezentate frecvențele reacțiilor adverse la medicament, considerate cel puțin posibil legate de administrarea Zevalin după tratamentul anterior cu rituximab. Aceste reacții adverse la medicament provin de la 349 pacienți cu limfom non-Hodgkin recidivant sau refractar, de grad mic, folicular sau limfom non-Hogkin transformat cu celule B studiați în cinci studii clinice. În plus, reacțiile adverse la medicament marcate cu ** au fost observate într-un studiu la 204 pacienți cărora li s-a administrat Zevalin ca terapie de consolidare după inducerea remisiunii de primă linie, unde a fost indicat. Reacțiile adverse la medicament identificate numai în timpul monitorizării după punerea pe piață și pentru care frecvența nu a putut fi estimată sunt prezentate ca fiind "cu frecvență necunoscută".

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA).

Grupele de frecvență sunt definite conform convenției următoare:
(foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare $< 1/10000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacțiile adverse la medicament raportate în studiile clinice sau în timpul supravegherii după punerea pe piață la pacienții tratați cu Zevalin după tratamentul anterior cu rituximab.

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecție*	Sepsis *, Pneumonie *, Infecție la nivelul tractului urinar, Candidoză orală			
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Durere determinată de tumoră, Sindrom mielodisplazic/Leucemie mieloidă acută*, **		Meningiom	
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie, Leucocitopenie, Neutropenie, Anemie*	Neutropenie febrilă, Pancitopenie*, Limfocitopenie			
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacție de hipersensibilitate			
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie			
Tulburări psihice		Anxietate, Insomnie			
Tulburări		Amețeli,			

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
ale sistemului nervos		Cefalee			
Tulburări cardiace			Tahicardie		
Tulburări vasculare	Peteșii**	Hemoragie asociată trombocitopeniei* Hipertensiune arterială** Hipotensiune arterială**		Hemoragie intracraniană asociată trombocitopeniei*	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse, Rinită			
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături, Durere abdominală, Diaree, Dispepsie, Iritație faringiană, Constipație			
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		Amenoree**			
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, Prurit			Reacție mucocutanată (incluzând sindromul Stevens-Johnson)*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie, Mialgie, Dorsalgie, Durere la nivelul gâtului			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, Pirexie, Frisoane Fatigabilitate**	Durere, Simptome asemănătoare gripei, Stare generală de rău, Edeme periferice, Hiperhidroză			Extravazare cu reacții ulterioare la locul perfuziei, Leziuni la nivelul țesutului din jurul limfomului și complicații datorită tumefierii limfomului

* s-a observat evoluție letală

** s-a observat într-un studiu la 204 pacienți cărora li s-a administrat Zevalin ca terapie de consolidare după inducerea remisiunii de primă linie

Termenul MedDRA este utilizat cel mai adecvat pentru a descrie o anumită reacție și sinonimele acesteia și condițiile asociate.

- Tulburări hematologice și limfatice
În studiile clinice, toxicitatea hematologică a fost foarte frecvent observată și reprezintă o limitare a dozei (vezi și pct. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”). Valoarea mediană a timpului până la scăderea maximă a numărului de trombocite și de granulocite a fost de aproximativ 60 zile de la inițierea tratamentului. În studiile clinice cu indicație de LNH recidivant sau refractar, valoarea mediană a timpului până la recuperare a fost, în trombocitopeniile de grad 3 sau 4, de 13, respectiv 21 zile, iar în neutropeniile de grad 3 și 4, de 8, respectiv 14 zile. După administrarea Zevalin ca terapie de consolidare după inducerea remisiunii de primă linie, valoarea mediană a timpului până la recuperare a fost, în trombocitopeniile de grad 3 sau 4, de 20 zile, respectiv 35 zile, iar în neutropeniile de grad 3 sau 4, de 20 zile, respectiv 28 zile.
- Infecții și infestări
 - Datele obținute de la 349 pacienți cu limfom folicular recidivant sau refractar, de grad mic, sau cu limfom non-Hodgkin transformat, studiați în cinci studii clinice:
În timpul primelor 13 săptămâni după tratamentul cu Zevalin, pacienții au dezvoltat infecții foarte frecvent. Infecțiile de grad 3 sau 4 s-au raportat frecvent. În timpul perioadei de urmărire, infecțiile au apărut frecvent. Dintre acestea, gradul 3 a fost frecvent, gradul 4 a fost mai puțin frecvent.
 - Datele obținute de la 204 pacienți cărora li s-a administrat Zevalin ca terapie de consolidare după inducerea remisiunii de primă linie:
Infecțiile au fost observate foarte frecvent.

Infecțiile pot fi bacteriene, fungice, virale, incluzând reactivarea virusurilor latente.

- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare
S-au primit raportări privind extravazarea cu reacții ulterioare la nivelul locului de perfuzie, de exemplu, dermatită la locul perfuziei, descumare la locul perfuziei și ulcere la locul perfuziei.

Radiațiile asociate cu administrarea de Zevalin pot provoca leziuni ale țesutului din jurul limfomului și complicații datorită tumefierii limfomului.
- Tulburări ale sistemului imunitar
Datele obținute de la 349 pacienți cu limfom folicular recidivant sau refractar, de grad mic, sau cu limfom non-Hodgkin transformat, studiați în cinci studii clinice:
Reacțiile de hipersensibilitate au fost frecvent observate în urma administrării Zevalin. Reacțiile de hipersensibilitate severe (de grad 3 sau 4), inclusiv anafilaxie, au apărut la mai puțin de 1% dintre pacienți (vezi și pct. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).
- Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)
 - Malignități secundare

LNH refractar sau recidivant

La 11 din 211 pacienți cu LNH recidivant sau refractar repartizați la tratament cu Zevalin în cadrul a patru studii s-a raportat apariția sindromului mielodisplazic (SMD) sau a leucemiei mieloide acute (LMA).

Terapie de consolidare:

Pe baza analizei finale, efectuată la aproximativ 7,5 ani, a unui studiu de investigare a eficacității și siguranței terapiei de consolidare cu Zevalin la pacienți cu limfom folicular în stadiu avansat care au prezentat răspuns la chimioterapia de primă linie (Studiul 4, pct. 5.1), din cei 204 pacienți cărora li s-a administrat Zevalin marcat radioactiv cu ^{90}Y după chimioterapia de primă linie, 26 (12,7%) pacienți din grupul cu Zevalin au dezvoltat o a doua malignitate primară comparativ cu 14 (6,8%) pacienți din grupul de control. Șapte pacienți (3,4%, 7/204) au fost diagnosticați cu SMD/LMA după ce li s-a administrat Zevalin, comparativ cu un pacient (0,5%, 1/205) din grupul de control, cu o durată

mediană de urmărire de 7,3 ani. Decesele cauzate de a doua malignitate primară s-au produs la 8 (3,9%) pacienți din grupul cu Zevalin, comparativ cu 3 (1,5%) pacienți din grupul de control. Decesele cauzate de SMD/LMA s-au produs la cinci (2,5%) pacienți din grupul cu Zevalin, comparativ cu niciun deces produs în grupul de control.

Este bine cunoscut riscul de apariție a mielodisplaziei sau a leucemiei secundare după tratamentul cu agenți alchilanți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice s-a administrat Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] în doze de până la 19,2 MBq/kg. Așa cum era de așteptat, s-a observat toxicitate hematologică, inclusiv de gradul 3 sau 4. Semnele de toxicitate au fost reversibile, iar supradozajul nu a fost asociat cu efecte grave sau letale.

Nu există un antidot specific cunoscut pentru supradozajul cu Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y]. Tratamentul constă în întreruperea administrării de Zevalin și în administrarea terapiei de susținere, care poate include factori de creștere. Dacă este posibil, se vor administra celule stem autogene pentru tratamentul toxicității hematologice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diferite radiofarmaceutice de uz terapeutic, codul ATC: V10XX02

Mecanism de acțiune

Ibritumomab tiuxetan este un anticorp monoclonal murin recombinant IgG₁ kappa, specific pentru antigenul CD20 al limfocitelor B. Ibritumomab tiuxetan se leagă de antigenul CD20, care este localizat la suprafața limfocitelor B normale și maligne. În timpul maturării limfocitelor B, CD20 este exprimat pentru prima dată la mijlocul fazei de limfoblast B (celulă pre-B) și dispare în etapa finală a maturării limfocitului B în plasmocit. După legarea anticorpului, nu este îndepărtat de pe suprafața celulei și nici nu este internalizat.

Ibritumomab tiuxetan marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] se leagă în mod specific de limfocitele B care exprimă CD20, inclusiv de celulele maligne. Izotopul Ytriu-90 emite numai particule β, cu lungime de undă medie de aproximativ 5 mm. Aceasta îi conferă capacitatea de a distruge atât celulele țintă, cât și celulele învecinate.

Anticorpul conjugat are o afinitate aparent constantă pentru antigenul CD20, de aproximativ 17 nM. Modelul de legare este foarte restrictiv, fără reactivitate încrucișată cu alte leucocite sau cu alte tipuri de țesuturi umane.

Tratamentul anterior cu rituximab este necesar pentru distrugerea limfocitelor B circulante, permițând iradierea selectivă a celulelor limfomatoase B de către ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y]. Rituximabul se administrează într-o doză mai mică decât cea aprobată pentru monoterapia cu acest medicament.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] determină și depleția limfocitelor B normale CD20+. Studiile de farmacodinamie au demonstrat că acesta este un efect temporar; refacerea

limfocitelor B normale a început în decurs de 6 luni, iar numărul mediu de limfocite B a ajuns în limite normale în decurs de 9 luni după tratament.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea schemelor terapeutice cu Zevalin au fost evaluate în două studii multicentrice care au inclus un număr total de 197 subiecți. Schemele terapeutice cu Zevalin au fost administrate în două etape (vezi pct. 4.2). Într-un al treilea studiu care a inclus un număr total de 30 pacienți cu trombocitopenie ușoară (număr de trombocite între 100000 și 149000 celule/mm³) au fost evaluate ulterior eficacitatea și siguranța unei variante a schemei terapeutice cu Zevalin, implicând o doză mai redusă de ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y].

Studiul 1 a fost un studiu cu un singur grup, care a inclus 54 pacienți cu limfom folicular recidivat, refractar la tratamentul cu rituximab. Pacienții au fost considerați refractari dacă ultimul lor tratament cu rituximab nu a determinat un răspuns complet sau parțial sau dacă timpul până la progresia bolii (TTP) a fost < 6 luni. Criteriul principal final de evaluare a eficacității studiului a fost rata de răspuns globală, utilizând criteriile de răspuns stabilite de către grupul internațional de lucru (International Workshop Response Criteria) (IWRC). Criteriile secundare de evaluare ale eficacității au inclus timpul până la progresia bolii (TTP) și durata răspunsului (DR). Într-o analiză secundară care a comparat răspunsul obiectiv la schema terapeutică cu Zevalin și cel obținut cu cel mai recent tratament cu rituximab, durata mediană a răspunsului după schema terapeutică cu Zevalin a fost de 6 luni, comparativ cu 4 luni. În tabelul 1 sunt sintetizate datele de eficacitate obținute în acest studiu.

Studiul 2 a fost un studiu randomizat, controlat, multicentric, care a comparat schema terapeutică cu Zevalin cu tratamentul cu rituximab. Acest studiu a inclus 143 de pacienți netratați anterior cu rituximab, cu limfom non - Hodgkin (LNH) de grad mic sau folicular recidivant sau refractar sau a LNH transformat cu celule B. Un număr total de 73 de pacienți au fost tratați cu Zevalin și la 70 de pacienți li s-a administrat rituximab în perfuzie intravenoasă, în doză de 375 mg/m² și săptămână, în 4 cure. Criteriul principal final de evaluare a eficacității studiului a fost determinarea ratei de răspuns globale, utilizând criteriile IWRC (vezi tabelul 2). Rata de răspuns globală a fost semnificativ mai mare (80%, comparativ cu 56%, p=0,002) la pacienții tratați cu schema terapeutică cu Zevalin. Criteriile secundare de evaluare, durata răspunsului și timpul de progresie a bolii nu au fost diferite semnificativ între cele două grupuri de tratament.

Tabelul 2. Rezumatul datelor de eficacitate la pacienți cu limfom non - Hodgkin (LNH) de grad mic sau folicular, recidivant sau refractar, sau cu LNH transformat cu celule B

	Studiul 1	Studiul 2	
	Schema terapeutică cu Zevalin N=54	Schema terapeutică cu Zevalin N=73	Rituximab N=70
Rata de răspuns globală (%)	74	80	56
Rata de răspuns completă (%)	15	30	16
Rata RCn ² (%)	0	4	4
Valoarea mediană a DR ^{3,4} (Luni) [Interval ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
Valoarea mediană a TTP ^{3,6} (Luni) [Interval ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]

¹IWRC: International Workshop response criteria

²RCn: răspuns complet neconfirmat

³Estimată pentru intervalul observat

⁴Durata răspunsului: intervalul de timp de la debutul răspunsului până la progresia bolii

⁵”+” indică un răspuns în desfășurare.

⁶Timpul până la progresia bolii: intervalul de timp de la prima perfuzie până la progresia bolii.

Studiul 3 a fost un studiu cu un singur grup, care a inclus 30 pacienți cu limfom non - Hodgkin (LNH) de grad mic, folicular, recidivant sau refractar sau cu LNH transformat cu celule B, cu trombocitopenie ușoară (număr de trombocite între 100000 și 149000/mm³). Au fost excluși din studiu pacienții cu infiltrare medulară limfomatoasă $\geq 25\%$ și/sau cu rezerve medulare afectate. Au fost considerați pacienți cu rezerve medulare afectate, cei cu oricare dintre următoarele caracteristici: terapie mielosupresivă anterioară cu transplant de celule stem; radioterapie externă anterioară pe mai mult de 25% din măduva activă; număr de trombocite < 100000 celule/mm³; sau număr de neutrofile < 1500 celule /mm³. În acest studiu s-a utilizat o schemă terapeutică modificată cu Zevalin, implicând o radioactivitate mai mică a Zevalin - [⁹⁰Y] pe kilogram (11 MBq/kg). Au fost observate răspunsuri clinice obiective durabile [67% rata de răspuns globală (95% II: 48-85%), valoarea mediană a DR de 11,8 luni (interval: 4 - 17 luni)] și cu o incidență mai mare a toxicității hematologice (vezi pct. 4.8) decât în studiile 1 și 2.

Studiul 4 a investigat eficacitatea și siguranța terapiei de consolidare cu Zevalin la pacienții cu limfom folicular în stadiu avansat, care au răspuns la chimioterapia de primă linie. Criteriile majore de includere au fost: limfom folicular de gradul 1 sau 2 cu CD20+; stadiul III sau IV în momentul diagnosticului; număr normal de celule în sângele periferic; implicarea măduvei osoase $< 25\%$; vârsta ≥ 18 ani; și răspuns complet (RC/RCn) sau răspuns parțial (RP) după chimioterapia de primă linie, determinat prin examinare fizică, CT și biopsia măduvei osoase. După terminarea terapiei de inducție, pacienții au fost randomizați, fie în vederea administrării Zevalin (250 mg/m² rituximab în ziua - 7 și în ziua 0, urmat de Zevalin 15 MBq/kg în ziua 0; doza maximă 1200MBq; [n=208]), fie fără tratament ulterior (grupul de control; n=206). Tratamentele de inducție au inclus CVP n=106, (de tipul) CHOP n= 188, asocieri cu fludarabină n=22, clorambucil n=39 și asocieri chimioterapice cu rituximab n=59. Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) a fost calculată la o durată mediană de urmărire de 2,9 ani. SFP a crescut de la 13,5 luni (grupul de control) până la 37 luni (grupul cu Zevalin, $p < 0,0001$; RR 0,465). Pentru subgrupurile de pacienți cu RP (răspuns parțial) sau RC (răspuns complet) după inducție, valoare mediană a SFP a fost de 6,3 față de 29,7 luni ($p < 0,0001$; RR 0,304), respectiv 29,9 față de 54,6 luni ($p = 0,015$; RR 0,613). După terapia de consolidare cu Zevalin, 77% din pacienții cu RP după terapia de inducere au obținut conversia la RC. Pacienții la care statusul răspunsului s-a modificat de la RP la RC după administrarea Zevalin au prezentat o valoare mediană a timpului de supraviețuire fără progresia bolii semnificativ mai mare (986 zile), comparativ cu acei pacienți care au menținut RP (valoarea mediană a timpului de supraviețuire fără progresia bolii de 460 zile, $p = 0,0004$). În total, 87% din pacienți au obținut RC(n), 76% cu RC și 11% cu RCn.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pacienții la care s-a administrat rituximab 250 mg/m² în perfuzie intravenoasă, urmat de injectarea intravenoasă a 15 MBq/kg de Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y], valoarea mediană a timpului de înjumătățire plasmatică al ibritumomab tiuxetan marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] a fost de 28 ore.

Deoarece ⁹⁰Y formează un complex stabil cu ibritumomab tiuxetan, biodistribuția radiotrasorului o urmează pe cea a anticorpului. Iradierea de către particulele beta emise de ⁹⁰Y se produce pe o rază de 5 mm în jurul izotopului.

În studiile clinice, Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] după tratamentul anterior cu rituximab determină o doză semnificativă de radiații asupra testiculelor. Nu s-a stabilit doza de radiații la nivelul ovarelor. Există un potențial risc privind faptul că Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] după tratamentul anterior cu rituximab ar putea provoca efecte toxice asupra gonadelor masculine și feminine (vezi pct. 4.4 și 4.6).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor de toxicitate cu doză unică și cu doză repetată.

Estimările dozei de radiații absorbite la om, derivate din studiile de biodistribuție efectuate la șoarece cu ibritumomab tiuxetan marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] sau cu [¹¹¹In], relevă o valoare acceptabilă de radiații la nivelul țesuturilor umane normale, cu valori limitate de iradiere la nivelul osului și a

măduvei osoase. Tiuxetanul chelat formează un complex stabil cu radioizotopii Ytriu-90 sau Indiu-111 și este de așteptat doar o degradare neglijabilă din cauza radiolizei.

Studiile de toxicitate cu doză unică și cu doză repetată ale compusului non - radioactiv la maimuțele cynomolgus nu au indicat alte riscuri, cu excepția depleției previzibile a limfocitelor B, din cauza tratamentului cu ibritumomab tiuxetan în monoterapie sau în asociere cu rituximab. Nu s-au efectuat studii care să evalueze toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării.

Nu s-au efectuat studii privind potențialului mutagen și carcinogen al Zevalin. Din cauza expunerii la radiații ionizante provenite din radio- trasor, trebuie luat în considerare riscul de apariție a efectelor mutagene și carcinogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Flaconul cu ibritumomab tiuxetan:

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Flaconul cu acetat de sodiu:

Acetat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Flaconul cu soluție tampon:

Fosfat dodecahidrat disodic
Soluție de albumină umană
Acid clorhidric diluat (pentru ajustarea pH-ului)
Acid pentetic
Clorură de potasiu
Fosfat dihidrogenat de potasiu
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 12.

Nu s-au observat incompatibilități între Zevalin și seturile de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

66 luni.

După marcarea radioactivă se recomandă utilizarea imediată. Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru 8 ore, la o temperatură între 2°C-8°C și protejat de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice trebuie să respecte reglementările naționale pentru materiale radioactive.

Pentru condițiile de păstrare ale substanțelor radiofarmaceutice, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Zevalin este furnizat sub formă de trusă (kit) pentru prepararea de ibritumomab tiuxetan marcat radioactiv cu Ytriu 90 (⁹⁰Y).

Zevalin conține câte unul din următoarele:

Flacon cu ibritumomab tiuxetan: din sticlă tip I cu dop din cauciuc (bromobutil cu înveliș din teflon), conținând 2 ml soluție.

Flacon cu soluție de acetat de sodiu: din sticlă tip I cu dop din cauciuc (bromobutil cu înveliș din teflon), conținând 2 ml soluție.

Flacon cu soluție tampon: din sticlă tip I cu dop din cauciuc (bromobutil cu înveliș din teflon), conținând 10 ml soluție.

Flacon pentru reacție: din sticlă tip I cu dop din cauciuc (bromobutil cu înveliș din teflon)

Ambalajul conține 1 kit.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Avertisment general

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie să fie primite, utilizate și administrate numai de către persoane autorizate și în medii clinice special destinate. Primirea, păstrarea, utilizarea, transferul și eliminarea acestora fac obiectul reglementărilor și/sau licențelor corespunzătoare obținute de la organizația publică competentă.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie preparate într-o manieră care să respecte atât cerințele de siguranță radioactivă, cât și de calitate farmaceutică. Trebuie să se ia măsuri de precauție corespunzătoare pentru asigurarea stării aseptice.

Conținutul kit-ului este conceput numai pentru utilizare în vederea preparării de ibritumomab tiuxetan marcat radioactiv cu Ytriu-90 și nu va fi administrat direct pacientului fără să se efectueze mai întâi procedura preparatoare.

Pentru instrucțiuni privind prepararea extemporanee a medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 12.

Dacă în orice moment pe parcursul preparării acestui produs, integritatea recipientelor este compromisă, acesta nu trebuie utilizat.

Procedurile de administrare trebuie efectuate în așa fel încât să se minimizeze riscul de contaminare a medicamentului și de iradiere a operatorilor. Ecranarea adecvată este obligatorie.

Înainte de prepararea extemporanee, conținutul kit-ului nu este radioactiv. Cu toate acestea, după adăugarea de Ytriu-90, trebuie să se mențină un nivel adecvat de ecranare a preparatului final.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Materialele contaminate trebuie considerate deșeuri radioactive și eliminate prin metodele autorizate.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/264/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 ianuarie 2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 ianuarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

11. DOZIMETRIE

Ytriu-90 se degradează prin emisia de particule beta cu energie înaltă, cu un timp de înjumătățire fizic de 64,1 ore (2,67 zile). Produsul degradării radioactive este reprezentat de Zirconiu-90 (izotop stabil). Penetrarea radiației beta (γ_{90}) emise de către Ytriu-90 în țesuturi este de 5 mm.

Analizele estimative ale dozei de radiații absorbite s-au realizat utilizând metode imagistice cantitative cu Zevalin marcat radioactiv cu o substanță emițătoare de radiații gamma [^{111}In], analize hematologice și programul computerizat MIRDSE3. Doza evidențiată imagistic de Zevalin marcat radioactiv cu o substanță emițătoare de radiații gamma [^{111}In] a fost întotdeauna administrată după o perfuzie cu rituximab în doză de 250 mg/m², pentru a distruge celulele CD20+ din periferie și pentru a favoriza astfel biodistribuția substanței. După administrarea de Zevalin marcat radioactiv cu [^{111}In], s-au efectuat scintigrafii ale întregului corp, în cel mult 8 momente diferite, obținându-se atât imagini anterioare, cât și posterioare. Pentru a calcula timpul de permanență la nivelul măduvei hematogene, s-au recoltat probe de sânge în cel mult 8 momente diferite.

Pe baza studiilor de dozimetrie cu Zevalin marcat radioactiv cu [^{111}In], estimările de dozimetrie a radiațiilor pentru diferite organe, consecutiv administrării de Zevalin marcat radioactiv cu [^{90}Y] la activități de 15 MBq/kg și 11 MBq/kg, au fost calculate conform Dozimetriei Medicale pentru Radiații Interne (DMRI) (Tabelul 3). Dozele estimate de radiații absorbite în organe normale au fost semnificativ mai mici decât limitele superioare de siguranță acceptate. Rezultatele dozimetriei individuale a pacienților nu au fost predictive pentru toxicitatea Zevalin marcat radioactiv cu [^{90}Y].

Tabelul 3.
Dozele Estimate de Radiații Absorbite din Zevalin - [⁹⁰Y]

Organ	Zevalin - [⁹⁰ Y] mGy/MBq	
	Valoare mediană	Interval
Splină ¹	9,4	1,8 - 20,0
Ficat ¹	4,8	2,9 - 8,1
Peretele porțiunii inferioare a intestinului gros ¹	4,7	3,1 - 8,2
Peretele porțiunii superioare a intestinului gros ¹	3,6	2,0 - 6,7
Peretele cardiac ¹	2,9	1,5 - 3,2
Plămâni ¹	2,0	1,2 - 3,4
Testicule ¹	1,5	1,0 - 4,3
Intestin subțire ¹	1,4	0,8 - 2,1
Măduva osoasă ²	1,3	0,6 - 1,8
Peretele vezicii urinare ³	0,9	0,7 - 1,3
Suprafețele osoase ²	0,9	0,5 - 1,2
Ovare ³	0,4	0,3 - 0,5
Uter ³	0,4	0,3 - 0,5
Suprarenale ³	0,3	0,2 - 0,5
Creier ³	0,3	0,2 - 0,5
Glande mamare ³	0,3	0,2 - 0,5
Peretele vezicii biliare ³	0,3	0,2 - 0,5
Mușchi ³	0,3	0,2 - 0,5
Pancreas ³	0,3	0,2 - 0,5
Piele ³	0,3	0,2 - 0,5
Stomac ³	0,3	0,2 - 0,5
Timus ³	0,3	0,2 - 0,5
Tiroidă ³	0,3	0,2 - 0,5
Rinichi ¹	0,1	0,0 - 0,3
Organism în întregime ³	0,5	0,4 - 0,7

¹ Regiunea organului interesat

² Regiunea osul sacru interesat

³ Regiunea interesată din întregul corp

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Citiți instrucțiunile în întregime înainte de începerea procedurii de preparare.

Trebuie respectate condițiile corespunzătoare de asepsie și precauțiile de manipulare a materialelor radioactive.

Pentru preparare și în timpul determinării purității radiochimice a Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] trebuie utilizate mănuși impermeabile.

Trebuie luate măsuri de precauție împotriva radiațiilor în conformitate cu reglementările locale, deoarece administrarea medicamentelor radiofarmaceutice poate să expună alte persoane la riscuri de radiații externe sau de contaminare prin picături de urină, vărsături etc.

Caracteristici ale Ytriuului-90

- Sunt recomandate următoarele caracteristici minime pentru Ytriu-90:

Concentrația radioactivă în momentul utilizării	1,67 până la 3,34 GBq/ml
Activitatea biodisponibilă în momentul utilizării	≥ 1,48 GBq, corespunzând la 0,44-0,89 ml soluție de Ytriu-90
Concentrația HCl	0,035-0,045 M
Identificarea clorurii	Pozitivă
Identificarea Ytriuului	Pozitivă
Puritatea radio-chimică a soluției de clorură de Ytriu-90	≥ 95% Ytriu-90 ionic liber
Endotoxine bacteriene	≤150 EU/ml
Sterilitate	Absența creșterii
Puritatea radionuclidului conținut în Stronțiu-90	≤ 0,74 MBq Stronțiu-90 / 37 GBq Ytriu-90
Impurități metalice	
Metale totale*	≤50 ppm
Metale unice*	≤ 10 ppm pentru fiecare

* Metalele trebuie incluse în conformitate cu procesul specific de producție. Controlul acestor metale poate fi realizat atât în timpul procesului de validare, cât și în timpul testului de eliberare.

- Pot fi necesare teste suplimentare pentru evaluarea calității produsului:

Impurități specifice procesului:

Carbon organic total (exemplu, chelatori organici)	Sub limita de detectare*
Reziduuri procesuale (exemplu, amoniac, nitrat)	Sub limita de detectare*
Total impurități Alfa	Sub limita de detectare*
Total alte impurități Beta (non-Stronțiu-90)	Sub limita de detectare*
Total impurități Gamma	Sub limita de detectare*

* Dacă sunt peste limita de detectare trebuie incluse în teste de eliberare sau controlate prin procesul de validare

Instrucțiuni pentru marcarea radioactivă a Zevalin cu Ytriu-90:

Pentru prepararea de Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] trebuie utilizată clorura de Ytriu-90, sterilă, apirogenă, având calitățile menționate mai sus.

Înainte de marcarea radioactivă, aduceți setul de Zevalin la temperatura camerei, de 25°C.

Ștergeți dopurile din cauciuc ale tuturor flacoanelor reci din set și al flaconului de clorură de Ytriu-90 cu un tampon îmbibat în alcool și lăsați să se usuce la aer.

Plasați flaconul rece de reacție din set într-un recipient adecvat de eliminare a reziduurilor (plastic învelit cu plumb).

Etapa 1: Transferați soluția de acetat de sodiu în flaconul de reacție

Utilizând o seringă sterilă de 1 ml, transferați soluția de acetat de sodiu în flaconul de reacție. Volumul soluției de acetat de sodiu adăugată este echivalentul unui volum de 1,2 ori mai mare decât volumul de clorură de Ytriu-90 care va fi transferat în etapa 2.

Etapa 2: Transferați soluția de clorură de Ytriu-90 în flaconul de reacție

Transferați în mod aseptice 1500 MBq clorură de Ytriu-90, cu o seringă sterilă de 1 ml, în flaconul de reacție care conține soluția de acetat de sodiu transferată în etapa 1. Amestecați complet, acoperind întreaga suprafață internă a flaconului de reacție. Amestecați prin inversiune, rotind flaconul și evitați spumarea sau agitarea soluției.

Etapa 3: Transferați soluția de ibritumomab tiuxetan în flaconul de reacție

Utilizând o seringă sterilă de 2-3 ml, transferați 1,3 ml din soluția de ibritumomab tiuxetan în flaconul de reacție. Amestecați complet acoperind întreaga suprafață internă a flaconului de reacție. Amestecați prin inversiune, rotind flaconul și evitați spumarea sau agitarea soluției.

Incubați timp de 5 minute soluția de clorură de Ytriu-90/acetat/ibritumomab tiuxetan la temperatura camerei. Perioade de marcă radioactive mai lungi de 6 minute sau mai scurte de 4 minute vor duce la o radio - încorporare inadecvată.

Etapa 4: Adăugați soluția tampon în flaconul de reacție

Utilizând o seringă de 10 ml cu un ac gros (18-20 G), extrageți o cantitate de soluție tampon care să permită obținerea unui volum total combinat de 10 ml.

După perioada de incubație de 5 minute, extrageți din flaconul de reacție un volum de aer egal cu soluția tampon pentru a normaliza presiunea și imediat după aceea adăugați ușor soluția tampon, pe o parte a flaconului de reacție, pentru a opri incubația. Nu provocați spumă, nu scuturați sau nu agitați amestecul.

Etapa 5: Măsurați radioactivitatea specifică a soluției de Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y]

Puritatea radio - chimică a preparatului marcat radioactiv semnifică faptul că peste 95% din Ytriu-90 este încorporat în anticorpii monoclonali.

Înainte de administrarea la pacient, trebuie verificat procentul de radio - încorporare a Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y], conform procedurii menționate mai jos.

Atenție: Doza administrată pacientului nu trebuie să depășească 1200 MBq.

Instrucțiuni pentru determinarea procentului de radioîncorporare

Testul de radioîncorporare pentru puritatea radiochimică este efectuat prin cromatografie instantanee în strat subțire (Instant Thin Layer Chromatography - ITLC) și trebuie realizat conform instrucțiunilor de mai jos.

Materiale necesare care nu se găsesc în kit-ul Zevalin:

- Cameră de dezvoltare pentru cromatografie
- Faza mobilă: soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) fără bacteriostatice
- Benzi pentru ITLC (de exemplu, benzi de cromatografie TEC-Control pentru ITLC Biodex, Shirley, New York, SUA, Art. Nr. 150-772 sau echivalente; dimensiuni: aproximativ 0,5-1 cm x 6 cm)
- Flacoane de scintilație

- Amestec lichid de scintilație (de exemplu, Ultima Gold, nr. catalog 6013329, Packard Instruments, SUA sau echivalente).

Procedura de testare:

- 1) Adăugați aproximativ 0,8 ml din soluția de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în camera de dezvoltare, având grijă ca lichidul să nu atingă semnul de 1,4 cm de pe banda de ITCL.
- 2) Utilizând o seringă de insulină de 1 ml, cu ac de 25-26 G, plasați o picătură (7-10 μ l) de Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] la capătul benzii de ITLC. Analizați câte o singură bandă și efectuați testul pe 3 benzi diferite de ITLC. Poate fi necesară realizarea unei diluții (1:100) înainte de aplicarea Zevalin marcat radioactiv cu [⁹⁰Y] pe benzile de ITLC.
- 3) Plasați benzile de ITLC în camera de dezvoltare și lăsați frontul de solvent să migreze dincolo de semnul de 5,4 cm.
- 4) Luați banda de ITLC și tăiați-o în jumătate la nivelul liniei de 3,5 cm. Plasați cele două jumătăți în flacoane de scintilație separate și adăugați 5 ml de amestec LSC (de exemplu, Ultima Gold, nr. catalog 6013329, Packard Instruments, SUA sau echivalente). Analizați fiecare flacon într-un contor beta sau într-un contor corespunzător timp de 1 minut (CPM), înregistrați cifrele nete, corectate pentru fundal.
- 5) Calculați puritatea radiochimică (PRC) medie după cum urmează:
- 6)
$$\text{PRC medie \%} = \frac{\text{CPM netă a jumătății inferioare} \times 100}{\text{CPM netă a jumătății superioare} + \text{CPM netă a jumătății inferioare}}$$
- 7) Dacă puritatea radiochimică medie este sub 95%, preparatul nu trebuie administrat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE
A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață se angajează să realizeze studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență care sunt detaliate în Planul de farmacovigilență, așa cum s-a convenit în versiunea 1.1 a Planului de management al riscului prezentat în Modulul 1.8.2 al Cererii de autorizare de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare a PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zevalin 1,6 mg/ ml trusă (kit) pentru preparate radiofarmaceutice pentru perfuzie
Ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y]

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține ibritumomab tiuxetan* 3,2 mg de diluat în 2 ml soluție (1,6 mg pe ml)

*anticorp monoclonal murin de tip IgG₁, produs prin tehnologie ADN recombinant dintr-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) și conjugat cu agentul chelator MX-DTPA.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Flacon cu ibritumomab tiuxetan:

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Flacon cu acetat de sodiu:

Acetat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Flacon cu soluție tampon:

Soluție de albumină umană
Clorură de sodiu
Fosfat dodecahidrat disodic
Hidroxid de sodiu
Fosfat dihidrogenat de potasiu
Clorură de potasiu
Acid pentetic
Acid clorhidric diluat
Apă pentru preparate injectabile

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Trusă (kit) pentru preparate radiofarmaceutice pentru perfuzie

Un flacon cu ibritumomab tiuxetan

2 ml soluție de acetat de sodiu

10 ml soluție tampon

Flacon pentru reacție gol (10 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Trebuie administrat numai de către personal autorizat.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Se recomandă utilizarea imediată după marcarea radiologică. Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru 8 ore, la o temperatură între 2°C-8°C și protejat de lumină.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Materialele contaminate trebuie considerate deșeuri radioactive și eliminate prin metodele autorizate.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/264/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU SOLUȚIE DE IBRITUMOMAB TIUXETAN

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zevalin 1,6 mg/ml trusă (kit) pentru preparate radiofarmaceutice
Soluție de ibritumomab tiuxetan
Perfuzie intravenoasă, după preparare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3,2 mg/2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU ACETAT DE SODIU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zevalin 1,6 mg/ml trusă (kit) pentru preparate radiofarmaceutice
Soluție de acetat de sodiu
Perfuzie intravenoasă, după preparare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU SOLUȚIE TAMPON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zevalin 1,6 mg/ml trusă (kit) pentru preparate radiofarmaceutice
Soluție tampon
Perfuzie intravenoasă, după preparare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
FLACON PENTRU REACȚIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Zevalin 1,6 mg/ml trusă (kit) pentru preparate farmaceutice
Flacon de reacție
Perfuzie intravenoasă, după preparare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Gol

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Zevalin 1,6 mg/ml trusă (kit) pentru preparate radiofarmaceutice pentru perfuzie Ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y]

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zevalin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Zevalin
3. Cum să utilizați Zevalin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zevalin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. CE ESTE ZEVALIN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Acest medicament este un produs radiofarmaceutic numai pentru terapie.

Zevalin este o trusă (un kit) pentru prepararea substanței active ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y], un anticorp monoclonal marcat cu o substanță radioactivă, Ytriu-90[⁹⁰Y]. Zevalin se leagă de o proteină (CD20) de pe suprafața anumitor celule albe sanguine (celule B) pe care le distruge prin iradiere.

Zevalin este utilizat în tratamentul pacienților cu limfom non-Hodgkin cu subgrupuri specifice de celule B (LNH CD20+ indolor sau transformat cu celule B), dacă tratamentul anterior cu rituximab, un alt anticorp monoclonal, nu a fost eficace sau a devenit ineficace (boală refractară sau cu recăderi).

Zevalin este, de asemenea, utilizat la pacienții cu limfom folicular netratați anterior. Este utilizat ca terapie de **consolidare** pentru a facilita reducerea numărului de celule limfomatoase (remisie), obținută cu schema chimioterapeutică inițială.

Utilizarea Zevalin presupune expunerea la cantități mici de radioactivitate. Medicul dumneavoastră și medicul specialist în medicină nucleară au considerat că beneficiul clinic pe care îl veți obține în urma procedurii cu medicamentul radiofarmaceutic depășește riscul cauzat de radiație.

2. CE TREBUIE SĂ ȘTIȚI ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA ZEVALIN

Nu trebuie să vă fie administrat Zevalin

- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la oricare dintre următoarele:
 - ibritumomab tiuxetan, clorură de Ytriu sau la oricare dintre celelalte componente ale Zevalin (enumerare la pct. 6. „Ce conține Zevalin”);
 - rituximab sau alte proteine derivate din murine.
- dacă sunteți gravidă sau alăptați (vezi și pct. „Sarcina și alăptarea”).

Aveți grijă deosebită când utilizați Zevalin

În următoarele cazuri, utilizarea Zevalin nu este recomandată, deoarece siguranța și eficacitatea acestuia nu au fost stabilite;

- **mai mult de un sfert** din măduva dumneavoastră este ocupată cu celule anormale maligne;

- **dacă ați utilizat radioterapie externă** (un tip de radioterapie) pe mai mult de un sfert din măduva osoasă;
- **dacă vi s-a administrat numai Zevalin și aveți un număr de trombocite mai mic de 10000/mm³;**
- **dacă aveți un număr de trombocite mai mic de 150000/mm³ după chimioterapie;**
- **dacă aveți un număr de leucocite mai mic de 1500/mm³;**
- **dacă ați fost supus unui transplant de măduvă osoasă sau de celule stem în trecut.**

Dacă ați fost tratat cu alte proteine (în special derivate de la șoarece) anterior tratamentului cu Zevalin, riscul de a avea o reacție alergică este mai mare. Ca urmare, poate fi necesară efectuarea unor teste pentru detectarea unor anticorpi speciali.

În plus, Zevalin nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu limfom non-Hodgkin cu implicare la nivelul creierului și/sau măduvei spinării, deoarece acești pacienți nu au fost incluși în studiile clinice.

Copii

Zevalin nu este recomandat pentru utilizare la copiii cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite.

Pacienți vârstnici

Sunt disponibile date limitate privind pacienții vârstnici (cu vârsta de cel puțin 65 de ani). Nu s-au observat diferențe generale privind siguranța sau eficacitatea între acești pacienți și pacienții mai tineri.

Zevalin împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În special, medicul dumneavoastră trebuie să întrerupă tratamentul cu factori de creștere, cum este filgrastim, pentru o perioadă de trei săptămâni înainte de a vă administra Zevalin până la două săptămâni după tratamentul cu Zevalin.

Dacă vi se administrează Zevalin după mai puțin de 4 luni de la administrarea unei chimioterapii care a inclus substanța activă fludarabină, aveți un risc mai mare de a prezenta un număr redus de celule sanguine.

Spuneți medicului dumneavoastră că vi s-a administrat Zevalin, dacă sunteți programat pentru vaccinare după utilizarea acestuia.

Sarcina și alăptarea

Zevalin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Înainte să începeți tratamentul, medicul dumneavoastră va efectua teste pentru a exclude prezența sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zevalin și timp de un an după întreruperea tratamentului.

Există un potențial risc ca radiațiile ionizante rezultate din administrarea Zevalin să vă afecteze ovarele și testiculele.

Vă rugăm să întrebați medicul în ce măsură puteți fi afectat, în special dacă plănuiți să aveți copii în viitor.

Femeile nu trebuie să alăpteze pe durata tratamentului și timp de 12 luni după tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Deoarece amețelile reprezintă o reacție adversă frecventă, Zevalin vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Vă rugăm să fiți precaut până când nu sunteți sigur că nu sunteți afectat.

Zevalin conține sodiu

Acest medicament conține până la 28 mg sodiu pe doză, în funcție de concentrația radioactivității. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI ZEVALIN

Există legi stricte cu privire la utilizarea, manipularea și eliminarea produselor radiofarmaceutice. Zevalin va fi utilizat numai în spații speciale controlate. Acest produs va fi manipulat și administrat numai de către persoane care sunt instruite și calificate să îl utilizeze în condiții de siguranță. Aceste persoane vor acționa cu deosebită prudență pentru ca acest produs să fie utilizat în condiții de siguranță și vă vor informa permanent cu privire la acțiunile pe care le întreprind.

Doza de Zevalin depinde de greutatea dumneavoastră, de numărul de trombocite și de motivul pentru care utilizați Zevalin (indicația). Doza maximă nu trebuie să depășească 1200 MBq (megabecquerel, unitate de măsură a radioactivității).

Zevalin este utilizat cu un alt medicament care conține substanța activă rituximab.

Vi se vor administra în total 3 perfuzii în timpul celor două vizite la unitatea medicală, la distanță de 7 până la 9 zile.

- În ziua 1 vi se administrează o perfuzie cu rituximab
- În ziua 7, 8 sau 9 vi se administrează o perfuzie cu rituximab, urmată de o perfuzie cu Zevalin, la scurt timp după prima perfuzie (în decurs de 4 ore).

Doza recomandată este de:

Pentru terapia de consolidare la pacienți cu limfom folicular

- Doza uzuală este de 15 MBq pe kg.

Pentru tratamentul pacienților cu limfom non-Hodgkin cu recădere sau refractar, care nu răspunde la tratamentul cu rituximab

- Doza uzuală este de 11 sau 15 MBq pe kg, în funcție de numărul dumneavoastră de trombocite.

Prepararea Zevalin

Zevalin nu este utilizat direct, dar trebuie preparat mai întâi de către personalul medical. Trusa (kit-ul) permite cuplarea anticorpului ibritumomab tiuxetan cu izotopul radioactiv Ytriu ⁹⁰Y (marcare radioactivă).

Cum vi se administrează Zevalin

Zevalin se administrează prin perfuzie intravenoasă (prin picurare în venă), de regulă, în aproximativ 10 minute.

După ce vi s-a administrat Zevalin

Cantitatea de radiații la care organismul vă este expus datorită administrării Zevalin este mai mică decât prin radioterapie. Cea mai mare parte a radioactivității se descompune în organism, dar o mică parte va fi eliminată prin urină. Prin urmare, timp de o săptămână după perfuzia cu Zevalin trebuie să vă spălați mâinile de fiecare dată după ce urinați.

După tratament, medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge regulat, pentru a verifica numărul de trombocite și de celule albe. Acestea scad, de regulă, după aproximativ două luni de la începerea tratamentului.

Dacă medicul dumneavoastră intenționează să vă administreze alți anticorpi după tratamentul cu Zevalin, va fi necesar să vi se efectueze teste pentru detectarea unor anticorpi speciali. Medicul vă va spune dacă acest lucru este valabil pentru dumneavoastră.

Dacă vi s-a administrat mai mult Zevalin decât trebuie

Medicul dumneavoastră vă va trata în mod corespunzător, dacă prezentați orice reacții speciale. Aceasta poate include întreruperea tratamentului cu Zevalin și tratamentul cu factori de creștere sau cu propriile dumneavoastră celule stem.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Zevalin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă observați oricare din următoarele:

- **infecție:** febră, frisoane
- **simptome de otrăvire a sângelui (sepsis):** febră și frisoane, modificări ale statusului mintal, respirații rapide, creștere a bătăilor inimii, scădere a debitului urinar, tensiune arterială mică, șoc, probleme de sângerare sau coagulare
- **infecții la nivelul plămânului (pneumonie):** dificultăți în respirație
- **număr mic de celule sanguine:** vânătași neobișnuite, sângerări mai intense decât în mod obișnuit după leziuni, febră sau dacă vă simțiți neobișnuit de obosit sau aveți probleme de respirație.
- **reacții severe la nivelul mucoaselor**, care pot apărea după zile sau luni de la administrarea Zevalin și/sau rituximab. Medicul dumneavoastră va întrerupe imediat tratamentul.
- **extravazare** (scurgere a perfuziei în țesutul din jur): durere, senzație de arsură, înțepătură sau altă reacție la locul perfuziei, în timpul administrării. Medicul dumneavoastră va întrerupe imediat perfuzia și o va relua utilizând o altă venă.
- **reacții alergice (hipersensibilitate)/reacții legate de perfuzie:** simptomele reacțiilor alergice/reacțiilor legate de perfuzie pot fi reacții la nivelul pielii, dificultăți în respirație, transpirație, mâncărime, înroșire bruscă a feței, frisoane, amețeli (ca potențial semn al tensiunii arteriale mici). În funcție de tipul sau severitatea reacției, medicul dumneavoastră va decide dacă tratamentul trebuie întrerupt imediat

Reacțiile adverse marcate cu un asterisc (*) au dus la deces în unele cazuri, atât în studiile clinice, cât și în perioada după punerea pe piață a medicamentului.

Reacțiile adverse marcate cu două asteriscuri (**) au fost observate în plus, în timpul terapiei de consolidare.

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- scădere a numărului de trombocite, celule albe sau roșii ale sângelui (*trombocitopenie, leucocitopenie, neutropenie, anemie*)*;
- senzație de rău (*greață*);
- slăbiciune, febră, tremurături (*frisoane*);
- infecție*;
- oboseală**;
- pete punctiforme de culoare roșie sub piele (*peteșii*)**.

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- otrăvirea sângelui (*sepsis*)*; infecție la nivelul plămânilor (*pneumonie*)*; infecție a tractului urinar; infecții fungice la nivelul gurii, cum este afta (*candidoză orală*);
- alte forme de cancer al sângelui [*sindrom mielodisplazic (SMD)/leucemie mieloidă acută (LMA)*]*, **; durere neoplazică;
- febră cu scăderea numărului unor celule albe specifice ale sângelui (*neutropenie febrilă*); scăderea numărului tuturor celulelor sanguine (*pancitopenie*)*; scăderea numărului de limfocite (*limfocitopenie*);
- reacții alergice (*de hipersensibilitate*);
- pierdere severă a poftei de mâncare (*anorexie*);
- senzație de neliniște (*anxietate*), tulburări de somn (*insomnie*);
- amețeli; durere de cap;
- sângerări datorită scăderii numărului de trombocite*;
- tuse; rinoree (*scurgere apoasă din nas*);

- vărsături, durere de stomac (*abdominală*);, diaree; indigestie; iritație în gât; constipație;
- erupție trecătoare pe piele, mâncărime (*prurit*);
- durere articulară (*artralgie*), durere musculară (*mialgie*); durere de spate; durere la nivelul cefei;
- durere; simptome asemănătoare gripei, stare generală de rău (*indispoziție*), edeme apărute din cauza acumulării de lichid la nivelul brațelor, picioarelor și al altor țesuturi (*edem periferic*); transpirații abundente;
- tensiune arterială mare (*hipertensiune arterială*)**;
- tensiune arterială mică (*hipotensiune arterială*)**;
- absența menstruației (*amenoree*)**.

Reacții adverse **mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- bătăi rapide ale inimii (*tahicardie*).

Reacții adverse **rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- tumoră benignă cerebrală (*meningiom*);
- sângerări la nivelul creierului datorită scăderii numărului de trombocite*.

Reacții adverse **cu frecvență necunoscută**:

- reacții la nivelul pielii și mucoaselor (incluzând *sindromul Stevens-Johnson*)*;
- scurgere a perfuziei în țesuturile din jur (*extravazare*) care determină inflamație (*dermatită la locul perfuziei*) și cojire a pielii (*descuamare la locul perfuziei*) sau ulcere la locul injectării;
- lezare a țesuturilor din jurul tumorilor sistemului limfatic și complicații datorită tumefierii (*umflării*) acestor tumori.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ZEVALIN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Zevalin după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

Acest medicament va fi păstrat de către personalul medical.

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Păstrarea trebuie să respecte normele naționale pentru materiale radioactive.

După marcarea radioactivă se recomandă utilizarea imediată. Stabilitatea a fost demonstrată pentru 8 ore la o temperatură între 2-8°C și protejat de lumină.

6. CONȚINUTUL AMBALAJULUI ȘI ALTE INFORMAȚII

Ce conține Zevalin

- Substanța activă este ibritumomab tiuxetan. Fiecare flacon conține ibritumomab tiuxetan 3,2 mg în 2 ml soluție (1,6 mg pe ml).
- Celelate componente sunt:
 - *flacon cu ibritumomab tiuxetan*: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.
 - *flacon cu acetat de sodiu*: acetat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

- *flacon cu soluție tampon*: soluție de albumină umană, clorură de sodiu, fosfat dodecahidrat disodic, hidroxid de sodiu, fosfat dehidrogenat de potasiu, clorură de potasiu, acid pentetic, acid clorhidric (diluat) pentru ajustarea pH-ului, apă pentru preparate injectabile.

După marcarea radioactivă, formula finală conține ibritumomab tiuxetan 2,08 mg [⁹⁰Y] într-un volum total de 10 ml.

Cum arată Zevalin și conținutul ambalajului

Zevalin este o trusă (un kit) pentru preparate radiofarmaceutice pentru perfuzie, care conține:

- Un flacon din sticlă cu ibritumomab tiuxetan, cu 2 ml soluție limpede, incoloră.
- Un flacon din sticlă cu acetat de sodiu, cu 2 ml soluție limpede, incoloră.
- Un flacon din sticlă cu soluție tampon, cu 10 ml soluție limpede, de culoare galbenă până la aurie.
- Un flacon din sticlă pentru reacție (gol)

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Spectrum Pharmaceuticals B.V.

Prins Bernhardplein 200

1097 JB Amsterdam

Olanda

Fabricantul

CIS bio international

RN 306- Saclay

B.P. 32

91192 Gif-sur-Yvette Cedex

Franța

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru ibritumomab tiuxetan, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

PRAC a considerat că informațiile referitoare la sindromul mielodisplazic (SMD)/leucemia mieloidă acută (LMA) la pct. 4.8 din RCP trebuie clarificate suplimentar. Trebuie specificat că frecvența „frecvente” atribuită acestei reacții adverse la medicament a fost derivată dintr-un studiu privind terapia de consolidare după inducerea remisiunii la pacienții netratați anterior cu limfom folicular. Descrierea reacției adverse la medicament de la același punct din RCP trebuie modificată în consecință, pentru a clarifica ce afirmații se referă la fiecare dintre cele două indicații (terapia de consolidare în limfomul folicular comparativ cu limfomul non-Hodgkin (LNH) recidivant sau refractar). Prospectul trebuie, de asemenea, modificat în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru ibritumomab tiuxetan, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin ibritumomab tiuxetan este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.