

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Zevalin 1,6 mg/ml súprava pre rádiofarmakum na infúziu

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zevalin sa dodáva ako súprava na prípravu ibritumomabtiuxetanu rádioaktívne označeného ytriom-90. Súprava obsahuje jednu injekčnú liekovku s ibritumomabtiuxetanom, jednu injekčnú liekovku s octanom sodným, jednu injekčnú liekovku s tlmivým roztokom a jednu prázdnu reakčnú injekčnú liekovku. Rádionuklid nie je súčasťou súpravy.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3,2 mg ibritumomabtiuxetanu\* v 2 ml roztoku (1,6 mg v ml).

\* myšia monoklonálna protilátka IgG<sub>1</sub> produkovaná technológiou rekombinantnej DNA v bunkovej línii vaječníkov čínskeho škrečka (CHO) a konjugovaná s chelátotvornou látkou MX-DTPA.

Výsledný produkt po rádioaktívnom označení obsahuje 2,08 mg ibritumomabtiuxetanu [<sup>90</sup>Y] v celkovom objeme 10 ml.

### *Pomocné látky*

Tento liek môže obsahovať v dávke až 28 mg sodíka v závislosti od koncentrácie rádioaktivity. Má sa to zohľadniť u pacientov s kontrolovaným obsahom sodíka v strave.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Súprava pre rádiofarmakum na infúziu.

Injekčná liekovka s ibritumomabtiuxetanom: Číry bezfarebný roztok.

Injekčná liekovka s octanom sodným: Číry bezfarebný roztok.

Injekčná liekovka s tlmivým roztokom: Číry, žltá až jantárovo sfarbený roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Zevalin je indikovaný u dospelých.

Zevalin rádioaktívne označený ytriom [<sup>90</sup>Y] je indikovaný ako konsolidačná liečba po indukciu remisie u predtým neliečených pacientov s folikulárnym lymfómom. Prínos Zevalinu po rituximabe v kombinácii s chemoterapiou sa nestanovil.

Zevalin rádioaktívne označený ytriom [<sup>90</sup>Y] je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s CD20+ folikulárnym ne Hodgkinovským lymfómom B-bunkového typu (NHL), ktorý relapsoval alebo nereagoval na liečbu CD20+ rituximabom.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Rádioaktívne označený [<sup>90</sup>Y] Zevalin smú prijímať, zaobchádzať s ním a podávať ho iba oprávnení pracovníci a musí sa pripraviť v súlade s požiadavkami na radiačnú bezpečnosť a na farmaceutickú kvalitu (pre viac detailov pozri tiež časti 4.4, 6.6 a 12).

### Dávkovanie

Zevalin sa musí používať po predchádzajúcej liečbe rituximabom. Podrobné pokyny na použitie rituximabu si prosím pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Liečebný režim pozostáva z dvoch intravenózných podaní rituximabu a jedného podania roztoku rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu v nasledovnom poradí:

1. deň: intravenózna infúzia 250 mg/m<sup>2</sup> rituximabu.
7. alebo 8. alebo 9. deň:
  - intravenózna infúzia 250 mg/m<sup>2</sup> rituximabu krátko (v priebehu 4 hodín) pred podaním roztoku rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu.
  - 10-minútová intravenózna infúzia roztoku rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu.

*Opakované použitie:* Údaje o opakovanej liečbe pacientov Zevalinom nie sú k dispozícii.

Odporúčaná dávka rádioaktivity roztoku rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu je:  
*Liečba rituximabom relapsovaného alebo naň nereagujúceho CD20+ folikulárneho nehodgkinovského lymfómu B-bunkového typu (NHL):*

- pacienti s  $\geq 150\ 000$  krvnými doštičkami/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg telesnej hmotnosti.
- pacienti s 100 000-150 000 krvnými doštičkami/mm<sup>3</sup>: 11 MBq/kg

Maximálna dávka nesmie presiahnuť 1200 MBq.

*Opakované použitie:* Údaje o opakovanej liečbe pacientov rádioaktívne označeným [<sup>90</sup>Y] Zevalinom nie sú k dispozícii.

*Konsolidačná liečba po indukcii remisie u predtým neliečených pacientov s folikulárnym lymfómom:*

- pacienti s  $\geq 150\ 000$  krvnými doštičkami/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg až do maximálne 1200 MBq.
- U pacientov s menej než 150 000 krvnými doštičkami na mm<sup>3</sup>, pozri časť "4.4"

*Opakované použitie:* Údaje o opakovanej liečbe pacientov rádioaktívne označeným [<sup>90</sup>Y] Zevalinom nie sú k dispozícii.

### Špeciálne skupiny pacientov

- *Pediatrická populácia*  
Zevalin sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov z dôvodu nedostatočných údajov o bezpečnosti a účinnosti.
- *Starší pacienti*  
U starších pacientov (vek  $\geq 65$  rokov) sú dostupné obmedzené údaje. Medzi týmito pacientmi a mladšími pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.
- *Pacienti s poškodením funkcie pečene*  
U pacientov s poškodením funkcie pečene sa bezpečnosť a účinnosť neskúmala.
- *Pacienti s poškodením funkcie obličiek*  
U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa bezpečnosť a účinnosť neskúmala.

## Spôsob podávania

Roztok rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu sa musí pripraviť podľa časti 12. Pred podaním pacientovi treba skontrolovať percentuálnu rádioaktívnu inkorporáciu pripraveného rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu podľa postupu uvedeného v časti 12. Ak je priemerná rádiochemická čistota nižšia ako 95 %, nesmie sa liek podávať.

Pripravený roztok sa musí podať pomaly intravenóznou infúziou v priebehu 10 minút. Infúzia sa nesmie podať ako intravenózný bolus.

Zevalin možno priamo podávať infúziou tak, že zastavíme tok z infúzneho vaku a podávame ho priamo do hadičky. Filter 0,2 alebo 0,22 mikrónu viažuci nízkomolekulárne proteíny musí byť umiestnený medzi pacientom a výstupom z infúzneho vaku. Po infúzii Zevalinu sa musí hadička prepláchnuť s najmenej 10 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na ibritumomabtiuxetan, chlorid ytritý alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na rituximab alebo na ďalšie z myší derivované proteíny.
- Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Keďže liečba Zevalinom zahŕňa rituximab, pozrite si aj súhrn charakteristických vlastností rituximabu.

Roztok rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu smú prijímať, zaobchádzať s ním a podávať ho iba oprávnení pracovníci s príslušným poverením na používanie a manipuláciu s rádionuklidmi v určených klinických zariadeniach. Jeho príjem, príprava, použitie, preprava, skladovanie a likvidácia podlieha predpisom a/alebo príslušným povoleniam/licenciám od lokálnych kompetentných oficiálnych orgánov.

Rádiofarmaká musí používateľ pripravovať spôsobom, ktorý vyhovuje požiadavkám na radiačnú bezpečnosť aj na farmaceutickú kvalitu. Musia sa prijať príslušné aseptické opatrenia vyhovujúce požiadavkám správnej výrobnéj praxe pre lieky.

Infúzie sa musia podávať pod prísny dohľadom skúseného lekára a k dispozícii musí byť okamžite kompletne resuscitačné zariadenie (rádiofarmaceutické opatrenia pozri tiež v časti 4.2 a 12).

Roztok rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu sa nesmie podávať pacientom, u ktorých by sa pravdepodobne mohli objaviť znaky život ohrozujúcej hematologickej toxicity.

Zevalin sa nesmie podávať nižšie uvedeným pacientom, pretože nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť:

- > 25 % kostnej drene infiltrovanej lymfómovými bunkami
- pred externým ožarovaním, postihujúcim viac ako 25 % aktívnej kostnej drene
- s počtom krvných doštičiek < 100 000/mm<sup>3</sup> (monoterapia) a < 150 000/mm<sup>3</sup> (konsolidačná liečba)
- s počtom neutrofilov < 1500/mm<sup>3</sup>
- pred transplantáciou kostnej drene alebo podporou kmeňovými bunkami

- *Hematologická toxicita*

Osobitná opatrnosť je potrebná v súvislosti s úbytkom kostnej drene. Podávanie Zevalinu (po predliečení rituximabom) u väčšiny pacientov spôsobuje závažnú a dlhodobú cytopéniu, ktorá je zvyčajne reverzibilná (pozri časť 4.8). Preto sa po liečbe Zevalinom musia týždenne sledovať počty všetkých krviniek a krvných doštičiek až kým sa hladiny neobnovia alebo ak je to klinicky indikované. Riziko hematologickej toxicity sa môže zvýšiť po predchádzajúcej liečbe režimami, ktoré obsahujú fludarabín (pre viac detailov pozri časť 4.5).

- *Liečba rastovými faktormi*

Pacienti nesmú byť liečení rastovým faktorom, ako je G-CSF, tri týždne pred podaním Zevalinu, ako aj 2 týždne po ukončení liečby, aby sa správne stanovila postačujúca rezerva kostnej drene a z dôvodu novej citlivosti rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na rádiáciu (pozri tiež časť 4.5).

- *Ľudské protimyšie protilátky*

Pacienti, ktorí pred liečbou Zevalinom dostali proteíny derivované z myši, sa musia testovať na prítomnosť ľudských protimyších protilátok (HAMA). Pacienti, u ktorých sa vyvinuli HAMAs, môžu mať alergické reakcie alebo reakcie z precitlivosti na liečbu Zevalinom alebo inými proteínmi derivovanými z myši.

Po použití Zevalinu sa musia pacienti pred akoukoľvek ďalšou liečbou proteínmi derivovanými z myši vo všeobecnosti testovať na HAMA.

- *Reakcie po podaní infúzie*

Reakcie pri podaní infúzie sa môžu objaviť počas alebo po podaní Zevalinu po predliečení rituximabom. Znaky a symptómy reakcií po podaní infúzie môžu zahŕňať závrat, kašeľ, nevoľnosť, vracanie, vyrážku, svrbenie, tachykardiu, asténiu, horúčku a zimnicu (pozri časť 4.8). V prípade novej závažnej reakcie po podaní infúzie sa musí liečba okamžite ukončiť.

- *Precitlivosť*

Reakcie precitlivosti po podaní Zevalinu sa pozorujú často. Závažné reakcie precitlivosti vrátane anafylaxie sa vyskytujú u < 1 % pacientov (pozri tiež časť 4.8). V prípade reakcií precitlivosti sa musí infúzia Zevalinu okamžite ukončiť. V prípade alergickej reakcie v priebehu podávania rituximabu alebo Zevalinu musia byť k dispozícii na okamžité použitie lieky na liečbu reakcií precitlivosti, napr. adrenalín, antihistaminiká a kortikosteroidy.

- *Závažné mukokutánne reakcie*

V súvislosti so Zevalinom po predliečení rituximabom sa hlásili závažné mukokutánne reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, niektoré so smrteľným následkom. Nástup reakcií kolísal od dní po mesiac. U pacientov, u ktorých sa vyskytuje závažná mukokutánna reakcia, sa musí liečba ukončiť.

- *Antikoncepcia*

Dlhodobé štúdie na zvieratách o pôsobení na fertilitu a reprodukčnú funkciu sa nevykonali. Existuje možné riziko, že ionizujúce žiarenie rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu môže spôsobiť toxické účinky na ženských a mužských pohlavných žľazách. Vzhľadom na povahu tejto kombinácie musia ženy vo fertilnom veku, rovnako ako muži, používať počas a až 12 mesiacov po liečbe Zevalinom (pozri tiež časť 4.6 a 5.2) účinné antikoncepčné metódy.

- *Imunizácia*

Bezpečnosť a účinnosť imunizácie akoukoľvek vakcínou, najmä živými vírusovými vakcínami, sa po liečbe Zevalinom neštudovala. Z dôvodu možného rizika vývoja vírusových infekcií sa neodporúča podávať živé vírusové vakcíny pacientom, ktorí predtým dostali Zevalin (pozri časť 4.5). Musí sa zohľadniť potenciálne obmedzená schopnosť generovať primárnu alebo anamnestickú humorálnu odpoveď na akúkoľvek vakcínu po liečbe Zevalinom.

- *NHL postihujúci CNS*

O pacientoch s lymfómom CNS nie sú dostupné údaje, pretože títo pacienti neboli zahrnutí v klinických štúdiách. Použitie Zevalinu sa preto u pacientov s NHL postihujúcim CNS neodporúča.

- *Extravazácia*

Na zamedzenie s radiáciou spojeného poškodenia tkaniva počas aplikácie Zevalinu sa vyžaduje pozorné sledovanie dôkazov extravazácie. V prípade, že sa objavia akékoľvek znaky alebo symptómy extravazácie, infúzia sa musí okamžite ukončiť a musí sa opätovne začať do inej žily.

- *Sekundárne malignity*

Použitie Zevalinu je spojené so zvýšeným rizikom sekundárnych malignít, vrátane akútnej myeloidnej leukémie (AML) a myelodysplastického syndrómu (MDS), (pozri tiež časť 4.8).

- *Pomocné látky*

Finálny roztok rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu obsahuje v dávke až 28 mg sodíka v závislosti od koncentrácie rádioaktivity. Musí sa to zohľadniť u pacientov s kontrolovaným obsahom sodíka v strave.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Nie sú známe žiadne interakcie s inými liekmi. Neuskutočnili sa žiadne štúdie interakcií.

Tri týždne pred podaním Zevalinu, ako aj 2 týždne po ukončení liečby sa nesmú pacienti liečiť rastovým faktorom, ako je G-CSF (pozri tiež časť 4.4).

V klinickej štúdii, v ktorej sa podával Zevalín na konsolidáciu po predchádzajúcej chemoterapii v prvej línii, sa pozoroval častejší výskyt závažnej a dlhotrvajúcej neutropénie a trombocytopenie u pacientov, ktorým sa podával Zevalín do 4 mesiacov po kombinovanej chemoterapii tvorenej fludarabínom s mitoxantrómom a/alebo cyklofosfamidom, v porovnaní s tými pacientmi, ktorí dostávali nejakú inú chemoterapiu. Z tohto dôvodu môže existovať zvýšené riziko hematologickej toxicity, ak sa Zevalín podáva krátko (< 4 mesiace) po režimoch zahŕňajúcich fludarabín (pozri tiež časť 4.4).

Bezpečnosť a účinnosť imunizácie akoukoľvek vakcínou, predovšetkým živými vírusovými vakcínami, sa po liečbe Zevalinom neštudovala (pozri tiež časť „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### ***Gravidita***

S ibritumomabtiuxetanom sa reprodukčné štúdie na zvieratách nevykonali. Vzhľadom na to, že o IgG je známe, že prechádzajú placentou a tiež vzhľadom na významné riziko spojené s ožarovaním je Zevalín počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Pred začiatkom liečby žien sa musí gravidita vylúčiť.

Každá žena, ktorej vynechala menštruáciu, sa musí považovať za gravidnú, pokiaľ sa nepreukáže opak, a potom sa musia zvážiť alternatívne metódy bez ionizačného žiarenia.

Ženy vo fertilnom veku, rovnako ako muži, musia počas liečby a 12 mesiacov po liečbe Zevalinom používať účinné antikoncepčné metódy.

##### ***Laktácia***

Aj keď nie je známe, či sa ibritumomabtiuxetan vylučuje do materského mlieka, o IgG u matky je známe, že sa vylučujú do ľudského mlieka. Keďže potenciál na absorpciu a imunosupresiu u dojčat'a nie je známy, žena musí prerušiť dojčenie. Zevalín sa musí podávať po liečbe rituximabom, pre ktorý

sa počas liečby a do 12 mesiacov po liečbe dojčenie neodporúča (pre podrobnejší návod na jeho použitie si prosím prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku pre rituximab).

### **Fertilita**

Nevykonalí sa žiadne štúdie na zvieratách, ktoré by stanovili účinky Zevalinu na fertilitu samcov alebo samíc. Existuje možné riziko, že ionizujúce žiarenie rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu môže spôsobiť toxické účinky na ženských a mužských pohlavných žľazách (pozri časti 4.4 a 5.2). Pacienta treba poučiť, že plodnosť môže byť ovplyvnená a takíto mužskí pacienti možno budú chcieť zvážiť konzerváciu semena zmrazením.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Zevalin môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože závrat bol hlásený ako častý nežiaduci účinok.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Vystavenie sa ionizujúcemu žiareniu je spojené s indukciou rakoviny a má potenciál pre vznik dedičných chýb. Vo všetkých prípadoch treba zabezpečiť, aby riziko z ožiarenia bolo nižšie ako riziko zo samotnej choroby.

Keďže sa Zevalin používa po predliečení rituximabom (pre podrobnosti, pozri časť 4.2), pozrite si aj informácie o predpisovaní rituximabu.

Celkový profil bezpečnosti Zevalinu po predliečení rituximabom sa zakladá na údajoch s 349 pacientmi s relapsovaným alebo refraktérnym nehodgkinovským lymfómom nízkeho stupňa, folikulárnym alebo nehodgkinovským lymfómom s transformovanými B bunkami, ktorý sa skúmal v piatich klinických skúšaniach, na údajoch zo štúdie s 204 pacientmi, ktorí dostávali Zevalin ako konsolidačnú liečbu po predchádzajúcej prvotnej indukcii remisie a zo sledovania po uvedení lieku na trh.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami lieku u pacientov, ktorí dostávali Zevalin po predliečení rituximabom sú trombocytopenia, leukocytopenia, neutropénia, anémia, infekcie, pyrexia, nauzea, asténia, zimnica, petechie a únava.

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie lieku u pacientov, ktorí dostávajú Zevalin po predliečení rituximabom sú:

- Závažná a dlhotrvajúca cytopénia (pozri tiež „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“)
- Infekcie
- Hemorágia počas trombocytopenie
- Závažné mukokutánne reakcie (pozri tiež „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“)
- Myelodysplastický syndróm / akútne myeloidná leukémia

Smrteľné následky sa hlásili pre každú z nasledovných závažných reakcií lieku. Tieto hlásenia pochádzajú z klinických skúšaní aj zo skúseností po uvedení lieku na trh.

- Infekcia
- Sepsa
- Pneumónia
- Myelodysplastický syndróm / akútne myeloidná leukémia
- Anémia
- Pancytopenia
- Hemorágia počas trombocytopenie
- Intrakraniálna hemorágia počas trombocytopenie
- Mukokutánne reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu

Frekvencie nežiaducich reakcií lieku, pre ktoré sa predpokladá, že sú minimálne pravdepodobne súvisiace so Zevalinom po predliečení rituximabom, sú uvedené v tabuľke nižšie. Tieto nežiaduce reakcie lieku pochádzajú od 349 pacientov s relapsovaným alebo refraktérnym ne Hodgkinovským lymfómom nízkeho stupňa, folikulárnym alebo ne Hodgkinovským lymfómom s transformovanými B bunkami z 5 klinických skúšaní. Ďalej sa nežiaduce reakcie lieku označené \*\* pozorovali v štúdií s 204 pacientmi, ktorí dostávali Zevalin ako konsolidačnú liečbu po predchádzajúcej prvolíniovej indukcií remisie, tam kde to bolo indikované. Nežiaduce reakcie lieku identifikované iba počas sledovania po uvedení lieku na trh a tie, ktorých frekvenciu nemožno odhadnúť, sú uvedené ako “neznáme”.

Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (MedDRA).

Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledovnej konvencie: (veľmi časté  $\geq 1/10$ , časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ , menej časté  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ , zriedkavé:  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ; veľmi zriedkavé:  $< 1/10\ 000$ ).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie lieku hlásené v klinických skúšaníach alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh u pacientov liečených Zevalinom po predliečení rituximabom

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<b>Infekcie a nákazy</b>	infekcia*,	sepsa*, pneumónia*, infekcia močových ciest, orálna kandidóza			
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>		nádorová bolesť, myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia*, **		meningióm	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	trombocytopénia, leukocytopénia, neutropénia, anémia*	febrilná neutropénia, pancytopenia*, lymfocytopenia			
<b>Poruchy imunitného systému</b>		reakcia z precitlivenosti			
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		anorexia			
<b>Psychické poruchy</b>		úzkosť, nospavosť			
<b>Poruchy nervového systému</b>		závrat, bolesť hlavy			
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			tachykardia		



Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy ciev	petechie**	krvácanie počas trombocytopénie* hypertenzia** hypotenzia**		vnútrolebečné krvácanie počas trombocytopénie*	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ, zápal nosovej sliznice			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť	vracanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, podráždenie hrdla, zápcha			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		amenorea*			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, svrbenie			mukokutánne reakcie (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia, myalgia, bolesť chrbta, bolesť šije			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, pyrexia, zimnica, únava**	bolesť, príznaky podobné chrípke, malátnosť, periférny edém, zvýšené potenie			extravazácia s následnou reakciou v mieste infúzie, poškodenie tkaniva v okolí lymfómu a komplikácie z dôvodu opuchu lymfómu
* hlásené prípady končiace úmrtím					
** pozorovali sa v štúdií s 204 pacientmi, ktorí dostávali Zevalin ako konsolidačnú liečbu po prvolíniovej indukčii remisie					

Na popis určitej reakcie je uvedený najvhodnejší pojem podľa klasifikácie MedDRA spolu s jeho synonymami a súvisiacimi stavmi.

- Poruchy krvi a lymfatického systému  
Hematologická toxicita sa v klinických skúšaniach pozorovala veľmi často a limituje dávku (pozri tiež časť „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).  
Mediány časov do najnižších hodnôt krvných doštičiek a granulocytov boli asi 60 dní od začatia liečby. V klinických skúšaniach s indikáciou relapsujúcej a refraktórnej NHL sa hlásila trombocytopénia stupňa 3 alebo 4 s mediánmi času do zotavenia 13 a 21 dní a neutropénia stupňa 3 alebo 4 s mediánmi času do zotavenia 8 a 14 dní. Po podaní Zevalinu ako konsolidácie po indukčii remisie v prvej línii, mediány času do zotavenia boli 20 dní a 35 dní pri trombocytopénii stupňa 3 alebo 4 a 20 dní a 28 dní pri neutropénii stupňa 3 alebo 4.
- Infekcie a nákazy
  - Údaje od 349 pacientov s relapsovaným alebo refraktérnym ne Hodgkinovským lymfómom nízkeho stupňa, folikulárnym lymfómom alebo ne Hodgkinovským lymfómom s transformovanými B bunkami skúmaných v piatich klinických skúšaniach:

Počas prvých 13 týždňov po liečbe Zevalinom sa u pacientov vyvinuli infekcie veľmi často. Často boli hlásené infekcie stupňa 3 a stupňa 4. Počas následného sledovania sa infekcie vyskytli často. Z nich infekcie stupňa 3 boli časté a stupňa 4 menej časté.

- Údaje od 204 pacientov, ktorí dostávali Zevalin ako konsolidačnú liečbu po predchádzajúcej prvolíniovej indukčii remisie:

Infekcie sa pozorovali veľmi často.

Infekcie môžu byť bakteriálne, hubovité, vírusové vrátane reaktívacie latentných vírusov.

- Celkové poruchy a reakcie v mieste podania  
Boli prijaté hlásenia o extravazácii s následnou reakciou v mieste infúzie zahŕňajúce napr. dermatitídu v mieste infúzie, deskvamáciu v mieste infúzie a vred v mieste infúzie.

Radiácia spojená so Zevalinom môže vyvolať poškodenie tkaniva v okolí lymfómu a komplikácie z dôvodu opuchu lymfómu.

- Poruchy imunitného systému  
Údaje od 349 pacientov s relapsovaným alebo refraktérnym nehodgkinovským lymfómom nízkeho stupňa, folikulárnym lymfómom alebo nehodgkinovským lymfómom s transformovanými B bunkami skúmaných v piatich klinických skúšaních:  
Reakcie precitlivenosti po podaní Zevalinu sa pozorovali často. Závažné (stupeň 3/4) reakcie precitlivenosti vrátane anafylaxie sa vyskytujú u menej ako 1 % pacientov (pozri tiež časť „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).
- Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)
  - Sekundárne malignity

#### Refraktérny alebo relapsovaný NHL:

Myelodysplastický syndróm (MDS)/akútne myeloidná leukémia (AML) boli hlásené u jedenástich z 211 pacientov s relapsovaným alebo refraktérnym NHL určeným na liečbu Zevalinom v štyroch štúdiách.

#### Konsolidačná liečba:

Z finálnej analýzy po približne 7,5 roku štúdie skúmajúcej účinnosť a bezpečnosť konsolidácie Zevalinom u pacientov s pokročilým stupňom folikulárneho lymfómu, reagujúceho na chemoterapiu v prvej línii (štúdia 4, časť 5.1), z 204 pacientov, ktorí dostávali Y-90 Zevalin po prvolíniovej chemoterapii, sa u 26 (12,7 %) pacientov v skupine so Zevalinom vyvinula druhá primárna malignita v porovnaní so 14 (6,8 %) pacientmi v kontrolnej skupine. U siedmich pacientov (3,4 %, 7/204) sa diagnostikovali MDS/AML po podávaní Zevalinu v porovnaní s jedným (0,5 %, 1/205) pacientom v kontrolnej skupine, s mediánom ďalšieho prežívania 7,3 roka. Úmrtia z dôvodu druhej primárnej malignity zahŕňali 8 (3,9 %) pacientov v skupine so Zevalinom v porovnaní s 3 (1,5 %) pacientmi v kontrolnej skupine. Úmrtia z dôvodu MDS/AML zahŕňali päť (2,5 %) pacientov v skupine so Zevalinom v porovnaní so žiadnym pacientom v kontrolnej skupine.

Riziko vzniku sekundárnej myelodysplázie alebo leukémie po liečbe alkylačnými látkami je dobre známe.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní sa podali dávky až do 19,2 MBq/kg Zevalinu. Sledovala sa očakávaná hematologická toxicita, zahŕňajúca stupeň 3 alebo 4. Pacienti sa z týchto príznakov toxicity zotavili a predávkovanie sa nespájalo so závažným alebo smrteľným dôsledkom.

Na predávkovanie rádioaktívne označeným [<sup>90</sup>Y] Zevalinom nie je známe špecifické antidotum. Liečba spočíva v ukončení podávania Zevalinu a podpornej terapie, ktorá môže zahŕňať rastové faktory. Ak je na zvládnutie hematologickej toxicity k dispozícii podpora autológovými kmeňovými bunkami, musí sa poskytnúť.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: rôzne terapeutické rádiofarmaká  
ATC kód: V10XX02

#### Mechanizmus účinku

Ibritumomabtiuxetan je rekombinantná myšia IgG<sub>1</sub> kapa monoklonová protilátka špecifická pre antigén B bunky CD20. Ibritumomabtiuxetan sa zameriava na antigén CD20, ktorý je umiestnený na povrchu malígnych a normálnych B lymfocytov. Počas dozrievania B bunky sa CD20 najprv exprimuje v strednej fáze B lymfoblastu (predchádzajúceho B bunke) a zmizne počas záverečnej fázy dozrievania B bunky do plazmovej bunky. Neuvoľní sa z povrchu bunky a neinternalizuje sa na väzbu protilátky.

Rádioaktívne označený [<sup>90</sup>Y] ibritumomabtiuxetan sa viaže špecificky na B bunky exprimujúce CD20, vrátane malígnych buniek. Izotop ytrium-90 je čistý žiarič β a má priemernú dĺžku dráhy asi 5 mm. To vedie k schopnosti usmrtiť zamierené, ako aj okolité bunky.

Konjugovaná protilátka má zjavnú konštantu afinity k antigénu CD20 približne 17 nM. Schéma väzby je veľmi obmedzená, bez skríženej reaktivity na iné leukocyty alebo na iné typy ľudského tkaniva.

Predliečenie rituximabom je nevyhnutné na zbavenie sa cirkulujúcich B buniek, čo umožní [<sup>90</sup>Y] ibritumomabtiuxetanu špecifickejšie odovzdať žiarenie na lymfómy B buniek. Rituximab sa podáva v zníženej dávke v porovnaní so schválenou monoterapiou.

#### Farmakodynamické účinky

Liečba rádioaktívne označeným [<sup>90</sup>Y] Zevalinom vedie taktiež k strate normálnych B buniek CD20+. Farmakodynamická analýza preukázala, že to je dočasný účinok; obnova normálnych B buniek začala v priebehu 6 mesiacov a mediány počtov B buniek boli v normálnom rozpätí do 9 mesiacov po liečbe.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť liečebného režimu Zevalinu bola vyhodnotená pri dvoch multicentrických štúdiách, ktoré zahŕňali celkovo 197 jedincov. Terapeutický režim Zevalinu sa vykonával v dvoch krokoch (pozri 4.2). Účinnosť a bezpečnosť zmeny terapeutického režimu Zevalinu využívajúceho zníženú dávku rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] ibritumomabtiuxetanu bola ďalej definovaná v tretej štúdii zahŕňajúcej celkovo 30 pacientov, ktorí mali miernu trombocytopeniu (počet krvných doštičiek 100 000 až 149 000 buniek/mm<sup>3</sup>).

**Štúdia 1** bola jednoramennou štúdiou 54 pacientov s relapsovaným folikulárnym lymfómom, ktorý nereagoval na liečbu rituximabom. Pacienti sa považovali za odolných voči liečbe, pokiaľ ich posledná predchádzajúca liečba rituximabom nevedla ku kompletnej či čiastočnej odpovedi, alebo pokiaľ doba k progresii choroby (TTP) bola <6 mesiacov. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v štúdiu bol celkový výskyt odpovede (ORR) s použitím International Workshop Response Criteria (IWRC). Sekundárny koncový ukazovateľ stanovenia účinnosti zahŕňal dobu k progresii choroby (TTP) a trvanie odpovede (DR). Pri sekundárnej analýze porovnávajúcej objektívnu odpoveď na terapeutický režim Zevalinu s reakciou sledovanou v najnovšej liečbe rituximabom bol medián trvania odpovede po terapeutickom režime Zevalinu 6 oproti 4 mesiacom. Tabuľka 1 zhrňa údaje o účinnosti z tejto štúdie.

**Štúdia 2** bola randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická štúdia porovnávajúca terapeutický režim Zevalinu voči liečbe rituximabom. Štúdia sa vykonala so 143 pacientmi predtým neliečenými rituximabom s relapsovaným alebo refraktérnym ne Hodgkinovským lymfómom nízkeho stupňa alebo folikulárnym ne Hodgkinovským lymfómom (NHL), alebo NHL s transformovanými B bunkami. Celkovo 73 pacientov absolvovalo terapeutický režim so Zevalinom a 70 pacientov dostávalo rituximab podávaný ako intravenóznou infúziou 375 mg/m<sup>2</sup> v štyroch dávkach vždy po jednom týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom stanovenia účinnosti v štúdiu bolo stanovenie ORR s použitím IWRC (pozri Tabuľku 2). ORR bol značne vyšší (80 % oproti 56 %, p = 0,002) u pacientov liečených terapeutickým režimom Zevalinu. Sekundárne koncové ukazovatele, trvanie odozvy a čas do progresie, sa medzi oboma liečenými ramenami významne nelíšili.

**Tabuľka 2.**

**Zhrnutie údajov o účinnosti u pacientov s relapsovaným/refraktérnym ne Hodgkinovským lymfómom nízkeho stupňa alebo folikulárnym ne Hodgkinovským lymfómom (NHL) alebo NHL s transformovanými B bunkami**

	Štúdia 1	Štúdia 2	
	Terapeutický režim Zevalinu N = 54	Terapeutický režim Zevalinu N = 73	Rituximab N = 70
Celkový výskyt odozvy (%)	74	80	56
Kompletný výskyt odozvy (%)	15	30	16
Výskyt CRu <sup>2</sup> (%)	0	4	4
Medián DR <sup>3,4</sup> (Mesiace) [Rozsah <sup>5</sup> ]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
Medián TTP <sup>3,6</sup> (Mesiace) [Rozsah <sup>5</sup> ]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]

<sup>1</sup>IWRC: International Workshop response criteria

<sup>2</sup>CRu: Nepotvrdená úplná odozva

<sup>3</sup>Odhad so sledovaným rozsahom

<sup>4</sup>Trvanie odozvy: interval od počiatku odozvy do progresie ochorenia

<sup>5</sup>“+” označuje prebiehajúcu odozvu

<sup>6</sup>Čas do progresie ochorenia: interval od prvej infúzie do progresie ochorenia

**Štúdia 3** bola jednoramennou štúdiou 30 pacientov s relapsovaným alebo refraktérnym, folikulárnym NHL nízkeho stupňa alebo NHL nízkeho stupňa s transformovanými B bunkami, ktorí mali miernu trombocytopeniu (počet krvných doštičiek 100 000 až 149 000 buniek/mm<sup>3</sup>). Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s ≥25 % výskytom lymfómovej drene a/alebo so zníženou rezervou kostnej drene. Za pacientov so zníženou rezervou kostnej drene sa považovali takí, ktorí mali jeden z nasledovných

aspektov: predchádzajúcu myeloablatívnu liečbu s podporou kmeňovými bunkami; predchádzajúca externá iradiácia >25 % aktívnej drene; počet krvných doštičiek <100 000 buniek/ mm<sup>3</sup>; alebo počet neutrofilov <1500 buniek/ mm<sup>3</sup>. V tejto štúdii sa použila modifikácia terapeutického režimu Zevalinu s nižšou aktivitou rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu na telesnú hmotnosť (11 MBq/kg). Pozorovali sa objektívne, trvalé klinické odozvy [67 % ORR (95 % CI: 48-85 %), medián DR 11,8 mesiacov (rozsah: 4-17 mesiacov)], a viedli k vyššiemu výskytu hematologickej toxicity (pozri 4.8) ako v štúdiách 1 a 2.

**Štúdia 4** skúmala účinnosť a bezpečnosť konsolidácie Zevalinom u pacientov s pokročilým stupňom folikulárneho lymfómu, reagujúceho na chemoterapiu v prvej línii. Hlavnými kritériami na zaradenie boli: CD20+ folikulárny lymfóm stupňa 1 alebo 2; diagnóza stupňa 3 alebo 4; normálne počty periférnych krvných buniek; menej ako 25%-né postihnutie kostnej drene; vek ≥18 rokov; a úplná odozva (CR/Cru) alebo čiastočná odozva (PR) na prvolíniovú chemoterapiu, stanovená fyzikálnym vyšetrením, skenmi CT a biopsiou kostnej drene. Po ukončení indukčnej terapie boli pacienti randomizovaní, aby dostali buď Zevalin (250 mg rituximabu/m<sup>2</sup> na deň -7 a na deň 0, pokračovanie na deň 0 so Zevalinom 15 MBq/kg telesnej hmotnosti; maximálna dávka 1200 MBq; [n=208]) alebo bez ďalšej liečby (kontrolná skupina; n=206). Indukčné terapie zahŕňali CVP n=106, CHOP (-like) n=188, kombinácie s fludarabínom n=22, chlorambucil n=39 a kombinácie chemoterapie s rituximabom n=59. Medián prežívania bez progresie sa vypočítal pri mediáne ďalšieho sledovania 2,9 roka. PFS sa zvýšil z 13,5 mesiaca (kontrolná skupina) na 37 mesiacov (Zevalin; p<0,0001; HR 0,465). V podskupinách pacientov s čiastočnou alebo úplnou odpoveďou (PR vs CR) po indukcii bol v uvedenom poradí medián PFS 6,3 verus 29,7 mesiacov (p<0,0001; HR 0,304) a 29,9 verus 54,6 mesiacov (p=0,015; HR 0,613). Po konsolidácii Zevalinom 77% pacientov v skupine CR po indukčnej terapii konvertovalo do CR. Pacienti, ktorých status odpovede sa po Zevaline zmenil z PR na CR, preukázali signifikantne dlhší medián času prežívania bez progresie (986 dní) v porovnaní s pacientmi, ktorí zostali v PR (medián času prežívania bez progresie 460 dní, p=0,0004). Celkovo bolo v CR(u) 87 % pacientov: 76 % pacientov v CR a 11 % v CRu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pacienti, ktorí dostali intravenózne infúzie 250 mg/m<sup>2</sup> rituximabu, po ktorých nasledovali intravenózne injekcie 15 MBq/kg rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu, mali medián účinného polčasu [<sup>90</sup>Y] ibritumomabtiuxetanu v sére 28 hodín.

Keďže <sup>90</sup>Y vytvára stabilný komplex s ibritumomabtiuxetanom, sleduje biodistribúcia rádioaktívneho označenia biodistribúciu protilátky. K vyžarovaniu beta častíc emitovaných z <sup>90</sup>Y dochádza v okruhu 5 mm okolo izotopu.

V klinických štúdiách viedol rádioaktívne označený [<sup>90</sup>Y] Zevalin po predliečení rituximabom k významnej dávke ožiarovania pre semenníky. Radiačná dávka pre vaječníky nie je stanovená. Existuje možné riziko, že rádioaktívne označený [<sup>90</sup>Y] Zevalin po predliečení rituximabom môže spôsobiť toxické účinky na ženských a mužských pohlavných žľazách (pozri časti 4.4 a 4.6).

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe štúdií toxicity po jednorazovom podaní a opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Odhadované dávky ožarovania človeka, odvodené z biodistribučných štúdií u myší s ibritumomabtiuxetanom rádioaktívne označeným [<sup>90</sup>Y] alebo [<sup>111</sup>In] predpovedali prijateľné ožiarovanie normálneho ľudského tkaniva s obmedzenými úrovňami ožiarovania kostry a kostnej drene. Väzbový chelát-tiuxetan vytvára stabilný komplex s rádioizotopmi ytrium-90 a indium-111 a očakáva sa iba zanedbateľná degradácia spôsobená rádiolýzou.

Štúdie toxicity po jednorazovej a opakovanej dávke nerádioaktívnej zlúčeniny u opíc cynomolgus nenaznačujú žiadne iné riziko okrem očakávaného úbytku B buniek vyvolaného použitím ibritumomabtiuxetanu samotného alebo v kombinácii s rituximabom.

Štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity sa nevykonali.

Štúdie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu Zevalinu sa nevykonali. Vzhľadom na expozíciu ionizujúcemu žiareniu pochádzajúcemu z rádioaktívneho označenia musí sa brať do úvahy riziko mutagénnych a karcinogénnych účinkov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Injekčná liekovka s ibritumomabtiuxetanom:*

Chlorid sodný  
Voda na injekciu

*Injekčná liekovka s octanom sodným:*

Octan sodný  
Voda na injekciu

*Injekčná liekovka s tlmivým roztokom:*

Hydrogénfosforečnan sodný dodekahydrát  
Roztok ľudského albumínu  
Kyselina chlorovodíková, zriedená (na úpravu pH)  
Kyselina pentetová  
Chlorid draselný  
Dihydrogénfosforečnan draselný  
Chlorid sodný  
Hydroxid sodný  
Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 12.

Medzi Zevalinom a infúznymi súpravami sa nepozorovali žiadne inkompatibility.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

66 mesiacov.

Po rádioaktívnom označení sa odporúča okamžité použitie. Chemická a fyzikálna stabilita pri použití sa dokázala na dobu 8 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C a chránené pred svetlom.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávanie rádiofarmák má byť v súlade s národnými požiadavkami pre rádioaktívne látky.

Podmienky na uchovávanie rádioaktívne označeného lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Zevalin sa dodáva ako súprava na prípravu yttrium-90 rádioaktívne označeného (<sup>90</sup>Y) ibritumomabtiuxetanu.

Zevalin obsahuje po 1 z každého nasledovného:

*Injekčná liekovka s ibritumomabtiuxetanom:* injekčná liekovka sklo typu I s gumovou zátkou (bromobutyl potiahnutý teflónom), ktorá obsahuje 2 ml roztoku.

*Injekčná liekovka s octanom sodným:* injekčná liekovka sklo typu I s gumovou zátkou (bromobutyl potiahnutý teflónom), ktorá obsahuje 2 ml roztoku.

*Injekčná liekovka s tlmivým roztokom:* injekčná liekovka sklo typu I s gumovou zátkou (bromobutyl potiahnutý teflónom), ktorá obsahuje 10 ml roztoku.

*Reakčná injekčná liekovka:* injekčná liekovka sklo typu I s gumovou zátkou (bromobutyl potiahnutý teflónom).

Veľkosť balenia je jedna súprava

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

### Všeobecné upozornenie

Rádiofarmaká sa majú dodávať, používať a podávať len oprávnenými osobami v na to určených klinických zariadeniach. Ich príjem, uchovávanie, používanie, preprava a likvidácia sú viazané na nariadenia a/alebo primerané povolenia kompetentnej oficiálnej organizácie.

Rádiofarmaká sa majú pripravovať spôsobom, ktorý spĺňa požiadavky bezpečnosti pri radiácii a farmaceutickej kvality. Majú sa dodržiavať primerané aseptické opatrenia.

Obsah súpravy je určený len pre použitie pri príprave yttrium-90 rádioaktívne označeného ibritumomabtiuxetanu a nemajú sa podávať priamo pacientovi bez toho, aby predtým pacient podstúpil prípravné procedúry.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 12.

Ak sa kedykoľvek pri príprave tohto lieku naruší celistvosť balenia, nemá sa liek používať.

Postupy podávania sa majú vykonávať spôsobom, ktorý minimalizuje riziko kontaminácie lieku a ožiarenia operátorov. Dostatočná ochrana je povinná.

Obsah súpravy pred prípravou nie je rádioaktívny. Avšak po pridaní yttria-90 sa musí pri finálnej príprave dodržiavať primeraná ochrana.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.. Zamorené materiály sa musia zlikvidovať ako rádioaktívny odpad schváleným postupom.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/264/001

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. január 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. január 2009

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

## 11. DOZIMETRIA

Ytrium-90 sa rozpadá emitovaním vysokoenergetických beta častíc s fyzikálnym polčasom rozpadu 64,1 hodín (2,67 dní). Produktom rádioaktívneho rozpadu je stabilné zirkónium-90. Dĺžka dráhy beta emisie ( $\chi_{90}$ ) z ytria-90 v tkanive je 5 mm.

Urobili sa analýzy odhadovanej absorbovanej dávky žiarenia s použitím kvantitatívneho zobrazenia so Zevalinom rádioaktívne označeným s gama-emitorom [<sup>111</sup>In], vzorkami krvi a softvérovým programom MIRDOSE3. Zobrazovacia dávka rádioaktívne označeného [<sup>111</sup>In] Zevalinu sa podala vždy okamžite po infúzii rituximabu 250 mg/m<sup>2</sup> na likvidáciu periférnych buniek CD20+ a optimalizáciu biodistribúcie. Po podaní rádioaktívne označeného [<sup>111</sup>In] Zevalinu sa urobili skeny celého tela až v ôsmich časových bodoch, pri ktorých sa získali predné a zadné zobrazenia. Vzorky krvi, použité na výpočet rezidenčných časov červenej drene, boli odobraté až v ôsmich časových bodoch.

Na základe dozimetrických štúdií s rádioaktívne označeným [<sup>111</sup>In] Zevalinom sa vypočítala odhadovaná radiačná dozimetria pre jednotlivé orgány po podaní rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu s aktivitami 15 MBq/kg a 11 MBq/kg podľa Liečebnej internej radiačnej dozimetrie (MIRD) (Tabuľka 3). Odhadované absorbované dávky žiarenia u normálnych orgánov boli podstatne nižšie ako uznané horné hranice bezpečnosti. Výsledky dozimetrie u jednotlivých pacientov neboli pre toxicitu rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu prediktívne.



**Tab. 3.**  
**Odhadované absorbované dávky žiarenia z rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu**

Orgán	[ <sup>90</sup> Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Medián	Rozsah
Slezina <sup>1</sup>	9,4	1,8 – 20,0
Pečeň <sup>1</sup>	4,8	2,9 – 8,1
Stena zostupnej časti hrubého čreva <sup>1</sup>	4,7	3,1 – 8,2
Stena vzostupnej časti hrubého čreva <sup>1</sup>	3,6	2,0 – 6,7
Stena myokardu <sup>1</sup>	2,9	1,5 – 3,2
Plúca <sup>1</sup>	2,0	1,2 – 3,4
Semenníky <sup>1</sup>	1,5	1,0 – 4,3
Tenké črevo <sup>1</sup>	1,4	0,8 – 2,1
Červená dreň <sup>2</sup>	1,3	0,6 – 1,8
Stena močového mechúra <sup>3</sup>	0,9	0,7 – 1,3
Povrch kostí <sup>2</sup>	0,9	0,5 – 1,2
Vaječníky <sup>3</sup>	0,4	0,3 – 0,5
Maternica <sup>3</sup>	0,4	0,3 – 0,5
Nadobličky <sup>3</sup>	0,3	0,2 – 0,5
Mozog <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Prsníky <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Stena žlčníka <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Svaly <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Pankreas <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Koža <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Žalúdok <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Týmus <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Štítna žľaza <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Obličky <sup>1</sup>	0,1	0,0 - 0,2
Telo celkovo <sup>3</sup>	0,5	0,4 - 0,7

<sup>1</sup> Orgánová oblasť záujmu

<sup>2</sup> Oblasť záujmu pri krížovej kosti

<sup>3</sup> Oblasť záujmu v celom tele

## 12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Pred začatím prípravy si dôkladne prečítajte celé pokyny.

Musia sa dodržiavať správne aseptické postupy a preventívne opatrenia pre manipuláciu s rádioaktívnymi materiálmi.

Pri príprave a počas určovania rádiochemickej čistoty rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu sa musia používať vodotesné rukavice.

Musia sa prijať opatrenia na ochranu proti žiareniu v súlade s národnými požiadavkami, pretože podávanie rádiofarmák ohrozuje ostatné osoby externou radiáciou alebo kontamináciou z rozliateho moču, zvratkov a podobne.

## Charakteristiky ytria-90

- Odporúčajú sa nasledovné minimálne charakteristiky ytria-90:

Rádioaktívna koncentrácia v čase použitia	1,67 až 3,34 GBq/ml
Celková extrahovateľná aktivita podaná v čase použitia	≥ 1,48 GBq, čo zodpovedá 0,44 ml až 0,89 ml roztoku ytria-90
Koncentrácia HCl	0,035-0,045 mol/l
Totožnosť chloridu	Pozitívna
Totožnosť ytria	Pozitívna
Rádiochemická čistota roztoku chloridu ytritického-90	≥ 95 % voľného iónového ytria-90
Bakteriálne endotoxíny	≤150 EU/ml
Sterilita	Žiadny rast
Obsah rádionuklidového čistého stroncia-90	≤ 0,74 MBq stroncia-90 / 37 GBq ytria-90
Kovové nečistoty	
Kovy celkovo*	≤ 50 ppm
Jednotlivé kovy*	≤ 10 ppm každý

\* Kovy, ktoré majú byť zahrnuté, musia byť založené na konkrétnom výrobnom postupe. Kontrola týchto kovov sa dosiahne buď validáciou procesu alebo výstupným testom.

- Dodatočné skúšanie, ktoré sa môžu požadovať pre vyhodnotenie vhodnosti:

### **Nečistoty špecifické pre výrobný postup:**

Celkový organický uhlík (napr. organické chelátory)	Pod hranicou stanovenia množstva*
Reziduá z výrobného postupu (napr. amoniak, dusičnan)	Pod hranicou stanovenia množstva *
Celkovo alfa nečistoty	Pod hranicou stanovenia množstva *
Celkovo iné beta nečistoty (iné ako stroncium-90)	Pod hranicou stanovenia množstva *
Celkovo gama nečistoty	Pod hranicou stanovenia množstva *

\* Treba zahrnúť ako výstupný test alebo kontrolovať pomocou validácie procesu, ak je nad hranicou stanovenia množstva

### **Pokyny na rádioaktívne označenie Zevalinu ytriom-90:**

Na prípravu rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu sa musí použiť sterilný apyrogénový chlorid ytritý-90 vyššie uvedenej kvality.

Pred rádioaktívnym označením preneste studenú súpravu Zevalinu z chladničky do izbovej teploty 25°C.

Očistite gumové zátky všetkých injekčných liekoviek studenej súpravy a injekčnú liekovku s chloridom ytritým-90 vhodným, v alkohole namočeným tampónom a nechajte ich usušiť na vzduchu.

Vložte reakčnú injekčnú liekovku studenej súpravy do vhodného chráneného dávkovača (plast uložený v olove).

*Krok 1: Preneste roztok octanu sodného do reakčnej injekčnej liekovky*

Pomocou 1-ml sterilnej injekčnej striekačky prenesť roztok octanu sodného do reakčnej injekčnej liekovky. Objem pridaného roztoku octanu sodného zodpovedá 1,2 násobku objemu chloridu ytritého-90, ktorý sa prenesie v kroku 2.

*Krok 2: Preneste chlorid ytritý-90 do reakčnej injekčnej liekovky*

Asepticky prenesť 1500 MBq chloridu ytritého-90 pomocou 1 ml sterilnej injekčnej striekačky do reakčnej injekčnej liekovky obsahujúcej roztok octanu sodného, prenesený v kroku 1. Dôkladne premiešajte pokrytím celého vnútorného povrchu reakčnej injekčnej liekovky. Miešajte obracaním, váľajte nádobkou a zabráňte speneniu alebo pretrepaniu roztoku.

*Krok 3: Preneste roztok ibritumomabtiuxetanu do reakčnej injekčnej liekovky*

Pomocou 2-3 ml sterilnej injekčnej striekačky prenesť 1,3 ml roztoku ibritumomabtiuxetanu do reakčnej injekčnej liekovky. Dôkladne premiešajte pokrytím celého vnútorného povrchu reakčnej injekčnej liekovky. Miešajte obracaním, váľajte nádobkou a zabráňte speneniu alebo pretrepaniu roztoku.

Inkubujte roztok chloridu ytritého-90/octanu/ibritumomabtiuxetanu pri izbovej teplote päť minút. Čas označovania dlhší ako šesť minút alebo kratší ako štyri minúty vedie k nedostatočnej rádioinkorporácii.

*Krok 4: Pridajte do reakčnej injekčnej liekovky tlmivý roztok*

Pomocou 10-ml injekčnej striekačky s ihlou s veľkým priemerom (18-20 G) natiahnite tlmivý roztok tak, aby bol kombinovaný celkový objem 10 ml.

Po 5-minútovej inkubácii na znormlizovanie tlaku odčerpajte z reakčnej injekčnej liekovky rovnaký objem vzduchu, ako sa pridá tlmivého roztoku, a potom okamžite pozvoľna pridávajte tlmivý roztok po vnútornej strane reakčnej injekčnej liekovky, čím ukončíte inkubáciu. Zmes nezapeňte, netraste ani ňou nepretrepávajte.

*Krok 5: Stanovte špecifickú rádioaktivitu rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] roztoku Zevalinu*

Rádiochemická čistota rádioaktívne označeného lieku platí, pokiaľ je viac ako 95 % ytria-90 inkorporovaného do monoklonovej protilátky.

Pred podaním pacientovi je potrebné skontrolovať percentuálnu rádioinkorporáciu pripraveného rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu podľa nižšie uvedeného postupu.

Upozornenie: Dávka pre pacienta nesmie prekročiť 1200 MBq.

Pokyny na stanovenie percentuálnej rádioinkorporácie

Rádioinkorporačné stanovenie rádiochemickej čistoty sa vykonáva instantnou chromatografiou na tenkej vrstve (ITLC) a má sa vykonávať podľa nasledujúceho postupu.

*Požadované materiály, ktoré sa nedodávajú so súpravou Zevalinu:*

- Vyvolávacia komora na chromatografiu
- Mobilná fáza: roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), nebakteriostatický
- Prúžky ITLC (napr. kontrolné chromatografické prúžky ITLC TEC, Biodex, Shirley, New York, USA, kat. č. 150-772 alebo ekvivalent, rozmery: približne 0,5 – 1 cm x 6 cm)
- Scintilačné skúmavky
- Tekutý scintilačný koktail (napr. Ultima Gold, katalógové č. 6013329, Packard Instruments, USA alebo ekvivalent)

Postup stanovenia:

1.) Pridajte asi 0,8 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do vyvolávacej komory a dbajte na to, aby kvapalina na prúžku ITCL nedosiahla štartovnú značku 1,4 cm.

2.) Pomocou 1 ml inzulínovej injekčnej striekačky s ihlou 25-26 G naneste visiacu kvapku (7-10 µl) rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu na prúžok ITLC na jeho štarte. Naneste na jeden prúžok po druhom a vytvorte tri prúžky ITLC. Možno bude treba pred aplikáciou rádioaktívne označeného [<sup>90</sup>Y] Zevalinu na prúžky ITLC urobiť zriedenie (1:100).

3.) Vložte prúžok ITLC do vyvolávacej komory a nechajte čelo rozpúšťadla migrovať za značku 5,4 cm.

4.) Vyberte prúžok ITLC a prestrihnite ho na polovicu na čiare rezu 3,5 cm. Každú polovicu vložte do samostatnej scintilačnej skúmavky, do ktorej pridáte 5 ml koktailu LSC (napr. Ultima Gold, katalógové č. 6013329, Packard Instruments, USA alebo ekvivalent). Odčítajte každú skúmavku v beta čítači alebo v inom vhodnom čítači po dobu 1 minúty (CPM), zaznamenajte čisté počty, korigované o pozadie.

5.) Vypočítajte priemernú rádiochemickú čistotu (RCP) nasledujúcim spôsobom:

6.) Priemerná % RCP = 
$$\frac{\text{čistý CPM spodnej polovice} \times 100}{\text{čistý CPM hornej polovice} + \text{čistý CPM spodnej polovice}}$$

7.) Ak je priemerná rádiochemická čistota nižšia ako 95 %, liek sa nesmie podávať.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaväzuje vykonať štúdie a dodatočné aktivity týkajúce sa dohľadu nad liekmi, uvedené v pláne farmakovigilancie, ako je dohodnuté vo verzii 1.1 plánu riadenia rizík (RMP), ktorý je uvedený v Module 1.8.2 žiadosti o registráciu a vo všetkých nasledujúcich aktualizáciách.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### 1. NÁZOV LIEKU

Zevalin 1,6 mg/ ml  
súprava pre rádiofarmakum na infúziu  
Ibritumomabtiuxetan [<sup>90</sup>Y]

### 2. LIEČIVÁ

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3,2 mg ibritumomabtiuxetanu\*, ktorý sa má zriediť v 2 ml roztoku (1,6 mg v ml).

\* rekombinantná myšia monoklonálna protilátka IgG<sub>1</sub> produkovaná technológiou DNA v bunkovej línii vaječníkov čínskeho škrečka (CHO) a konjugovaná s chelátotvornou látkou MX-DTPA.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

*Injekčná liekovka s ibritumomabtiuxetanom:*

Chlorid sodný  
Voda na injekciu

*Injekčná liekovka s octanom sodným:*

Octan sodný  
Voda na injekciu

*Injekčná liekovka s tlmivým roztokom:*

Roztok ľudského albumínu  
Chlorid sodný  
Hydrogénfosforečnan sodný dodekahydrát  
Hydroxid sodný  
Dihydrogénfosforečnan draselný  
Chlorid draselný  
Kyselina pentetová  
Kyselina chlorovodíková, zriedená  
Voda na injekciu

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Súprava pre rádiofarmakum na infúziu:

Jedna injekčná liekovka s ibritumomabtiuxetanom

2 ml roztoku octanu sodného

10 ml tlmivého roztoku

Prázdna reakčná injekčná liekovka (10 ml)

## **5. SPÔSOB A CESTY PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútrožilové použitie.

## **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

## **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Smú podávať iba oprávnené osoby.

## **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po rádioaktívnom označení sa odporúča okamžité použitie. Chemická a fyzikálna stabilita pri použití sa dokázala na 8 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C a chránené pred svetlom.

## **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

## **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov sa musia zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Zamorené materiály sa musia zlikvidovať ako rádioaktívny odpad schváleným postupom.

## **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/03/264/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM  
OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZTOKOM IBRITUMOMABTIUXETANU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Zevalin 1,6 mg/ml súprava pre rádiofarmakum na infúziu  
Roztok ibritumomabtiuxetanu  
Na vnútrožilovú infúziu, po príprave.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

3,2 mg/2 ml

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM  
OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA S OCTANOM SODNÝM**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Zevalin 1,6 mg/ml súprava pre rádiofarmakum na infúziu

Roztok octanu sodného  
Na vnútrožilovú infúziu, po príprave.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

2 ml

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM  
OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA S TLMIVÝM ROZTOKOM**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Zevalin 1,6 mg/ml súprava pre rádiofarmakum na infúziu  
Tlmivý roztok  
Na vnútrožilovú infúziu, po príprave.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

10 ml

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM  
OBALE  
REAKČNÁ INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Zevalin 1,6 mg/ml súprava pre rádiofarmakum na infúziu  
Reakčná injekčná liekovka  
Na vnútrožilovú infúziu, po príprave.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

Prázdna

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

### **Zevalin 1,6 mg/ml súprava pre rádiofarmakum na infúziu** Ibritumomabtiuxetan [<sup>90</sup>Y]

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Zevalin a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zevalin
3. Ako používať Zevalin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zevalin
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. ČO JE ZEVALIN A NA ČO SA POUŽÍVA**

Tento liek je rádiofarmakum len na terapiu.

Zevalin je súprava na prípravu liečiva ibritumomabtiuxetanu [<sup>90</sup>Y], monoklonálnej protilátky označenej s rádioaktívnou látkou ytrium-90 (<sup>90</sup>Y). Zevalin sa viaže na bielkovinu (CD20) na povrchu určitých bielych krviniek (B bunky) a usmrčuje ich ožiarením.

Zevalin sa používa na liečbu pacientov, ktorí majú špecifické podskupiny ne Hodgkinovského lymfómu B-bunkového typu (nereagujúci CD20+ NHL alebo NHL s transformovanými B bunkami), ak skoršia liečba rituximabom, inou monoklonálnou protilátkou, neúčinkovala alebo prestala účinkovať (nereagujúce ochorenie alebo opätovný výskyt ochorenia).

Zevalin sa tiež používa u predtým neliečených pacientov s folikulárnym lymfómom. Používa sa ako **konsolidačná** liečba na úpravu zníženého počtu lymfómových buniek (remisia) dosiahnutého úvodným chemoterapeutickým režimom.

Použitie Zevalinu zahŕňa vystavenie sa malým množstvám rádioaktivity. Váš lekár a lekár nukleárnej medicíny sa domnievajú, že klinický prospech, ktorý získate liečbou s rádiofarmakom prevažuje nad rizikom z dôvodu žiarenia.

#### **2. ČO POTREBUJETE VEDIET PREDTÝM, AKO VÁM PODAJÚ ZEVALIN**

**Zevalin vám nesmú podať:**

- keď ste **alergický** (precitlivený) na čokoľvek z nasledovného:
  - ibritumomabtiuxetan, chlorid ytříty alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Zevalinu (uvedených v časti 6 „Čo Zevalin obsahuje“)
  - rituximab alebo iné z myší derivované bielkoviny
- keď ste tehotná alebo dojčíte (pozri tiež časť “tehotenstvo a dojčenie”).

### **Buďte zvlášť opatrný pri používaní Zevalinu:**

V nasledovných prípadoch sa Zevalin neodporúča používať, pretože jeho bezpečnosť a účinnosť nie je stanovená:

- viac ako štvrtina vašej kostnej drene obsahuje zhubné abnormálne bunky.
- Keď ste absolvovali ožarovanie z vonkajšieho zdroja (druh rádioterapie) viac ako štvrtiny vašej kostnej drene.
- Keď dostávate samotný Zevalin a počet vašich krvných doštičiek je nižší ako 100 000/mm<sup>3</sup>
- Keď je počet vašich krvných doštičiek po chemoterapii nižší než 150 000/mm<sup>3</sup>
- Keď je počet vašich bielych krviniek nižší než 1500/mm<sup>3</sup>
- Keď ste mali v minulosti urobenú transplantáciu kostnej drene alebo ste dostali krvné kmeňové bunky.

Ak ste sa pred liečbou Zevalinom liečili inými bielkovinami (najmä derivovanými z myší), je vyššia pravdepodobnosť, že budete mať alergickú reakciu. Preto bude možno potrebné testovať vás na špeciálne protilátky.

Zevalin sa ďalej neodporúča používať u pacientov s ne Hodgkinovským lymfómom, ktorý postihuje mozog a/alebo miechu, pretože títo pacienti neboli zaradení do klinických štúdií.

### **Deti**

Zevalin sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť nie je stanovená.

### **Starší pacienti**

U starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo starších) sú dostupné obmedzené údaje. Medzi týmito pacientmi a mladšími pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.

### **Iné lieky a Zevalin**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým bude potrebné, aby váš lekár prerušil liečbu rastovými faktormi, ako je filgrastim na obdobie troch týždňov pred podávaním Zevalinu a dva týždne po liečbe Zevalinom.

Ak vám podajú Zevalin skôr ako 4 mesiace po chemoterapii, ktorá obsahovala liečivo fludarabín, môže byť u vás vyššie riziko, že budete mať znížený počet krviniek.

Prosím, povedzte svojmu lekárovi, že vám podali Zevalin, ak vám po jeho použití majú podať vakcínu (očkovaciu látku).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Zevalin sa nesmie používať počas tehotenstva. Pred začatím liečby vykoná váš lekár testy, aby vylúčil tehotenstvo. Ženy v plodnom veku a muži musia používať počas liečby Zevalinom a jeden rok po ukončení liečby spoľahlivú antikoncepciu.

Existuje možné riziko, že ionizujúce žiarenie zo Zevalinu môže poškodiť vaječníky a semenníky.

Prosím, spýtajte sa lekára, ako vás to môže ovplyvniť, najmä, ak plánujete mať v budúcnosti deti.

Ženy nesmú dojčiť počas liečby a 12 mesiacov po liečbe.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Zevalin môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože častým vedľajším účinkom je závrat. Buďte, prosím, opatrný, kým nebudete mať istotu, že vás liek už neovplyvňuje.

### **Zevalin obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje v dávke až 28 mg sodíka v závislosti od koncentrácie rádioaktivity. Musí sa to zohľadniť u pacientov s kontrolovaným obsahom sodíka v strave.

### 3. AKO POUŽÍVAŤ ZEVALIN

Pre použitie, zaobchádzanie a likvidáciu rádiofarmák sú prísne pravidlá. Zevalin sa bude používať iba v špeciálnych kontrolovaných priestoroch. S týmto liekom budú zaobchádzať a podávať vám ho osoby, ktoré sú vyškolené a kvalifikované na jeho bezpečné použitie. Tieto osoby budú venovať osobitnú starostlivosť bezpečnému použitiu tohto lieku a budú vás informovať o ich postupoch.

Dávka Zevalinu závisí od vašej telesnej hmotnosti, počtu krvných doštičiek a od toho, na čo sa bude Zevalin používať (indikácia). Maximálna dávka nesmie prekročiť 1200 MBq („megabecquerel“, jednotka na meranie rádioaktivity).

Zevalin sa používa s iným liekom, ktorý obsahuje liečivo rituximab.

Celkovo vám v priebehu dvoch návštev liečebného zariadenia podajú 3 infúzie, s odstupom 7 až 9 dní.

- 1. deň vám podajú jednu infúziu rituximabu
- 7., 8. alebo 9. deň vám podajú jednu infúziu rituximabu, krátko (v priebehu 4 hodín) po ktorej bude nasledovať jedna infúzia Zevalinu.

#### **Odporúčaná dávka je:**

*Na konsolidačnú liečbu pacientov s folikulárnym lymfómom*

- Zvyčajná dávka je 15 MBq/kg telesnej hmotnosti.

*Na liečbu pacientov s ochorením, ktoré nereaguje na rituximab alebo s opätovným výskytom ochorenia po liečbe rituximabom*

- Zvyčajná dávka je 11 alebo 15 MBq na kg telesnej hmotnosti v závislosti od počtu krvných doštičiek.

#### **Príprava Zevalinu**

Zevalin sa nepoužíva priamo, ale musí ho najprv pripraviť zdravotnícky pracovník. Súprava umožňuje spojenie protilátky ibritumomabtiuxetanu s rádioaktívnym izotopom ytrium <sup>90</sup>Y (označenie rádioaktívnou látkou).

#### **Ako sa Zevalin podáva**

Zevalin sa podáva vnútrožilovou infúziou (kvapkaním do žily), ktorá zvyčajne trvá asi 10 minút.

#### **Po podaní Zevalinu**

Množstvo ožiarenia, ktorému bude vaše telo vystavené v priebehu liečby Zevalinom je nižšie, ako pri rádioterapii. Väčšina rádioaktivity sa rozloží vo vašom tele, iba malá časť sa vylúči močom. Preto si v priebehu jedného týždňa po infúzii Zevalinu musíte zakaždým po močení dôkladne umývať ruky.

Po liečbe bude váš lekár pravidelne vykonávať krvné testy, aby skontroloval počty krvných doštičiek a bielych krviniek. Zvyčajne poklesnú asi o dva mesiaca po začatí liečby.

Ak vás váš lekár po liečbe Zevalinom plánuje liečiť nejakou inou protilátkou, bude potrebné vás testovať na špeciálne protilátky. Či sa vás to týka, vám povie lekár.

#### **Ak dostanete viac Zevalinu, ako máte**

Ak budete mať mimoriadne škodlivé účinky, váš lekár vás bude náležite liečiť. Toto môže zahŕňať ukončenie liečby Zevalinom a rastovými faktormi alebo vašimi vlastnými kmeňovými bunkami.

#### 4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Zevalin môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Povedzte **okamžite** svojmu lekárovi, ak zistíte príznaky čohokoľvek z nasledovného:

- **infekcia:** horúčka, triaška
- **otrava krvi (sepsa):** horúčka alebo triaška, zmeny psychického stavu, rýchle dýchanie, zrýchlený srdcový rytmus, znížené množstvo moču, nízky krvný tlak, šok, problémy s krvácaním alebo zrážavosťou
- **infekcie pľúc (zápal pľúc):** ťažkosti s dýchaním
- **nízke počty krviniek:** nezvyčajné podliatiny, silnejšie krvácanie než obvykle po poranení, horúčku alebo ak sa cítite nezvyčajne unavený alebo zadýchaný
- **závažné reakcie na slizniciach,** ktoré sa môžu vyskytnúť dni alebo mesiace po podaní Zevalinu a/alebo rituximabu. Váš lekár okamžite zastaví liečbu
- **extravazácia** (presakovanie infúzie do okolitého tkaniva): bolesť, pocit pálenia, pichanie alebo iná reakcia v mieste infúzie počas podávania. Váš lekár okamžite zastaví infúziu a obnoví ju s použitím inej žily
- **alergické reakcie (precitlivenosť)/reakcie na infúziu:** príznaky alergických reakcií/ reakcií na infúziu môžu byť kožné reakcie, ťažkosti s dýchaním, opuch, svrbenie, sčervenenie, triaška, závrat (ako možný znak nízkeho tlaku krvi). V závislosti od druhu/závažnosti reakcie váš lekár rozhodne, či sa musí liečba okamžite ukončiť.

Vedľajšie účinky označené hviezdičkou (\*) viedli v niektorých prípadoch k úmrtiam buď v klinických skúškaniach alebo po uvedení lieku na trh.

Vedľajšie účinky označené dvoma hviezdičkami (\*\*) sa pozorovali navyše pri konsolidačnej liečbe.

**Veľmi časté** vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- znížený počet krvných doštičiek, bielych a červených krviniek (*trombocytopenia, leukocytopenia, neutropenia, málokrvnosť*)\*
- pocit nevoľnosti (*nauzea*)
- slabosť, horúčka, triaška (*zimnica*)
- infekcia\*
- únava\*\*
- červené bodkovité škvrny pod kožou (*petechie*)\*\*

**Časté** vedľajšie účinky (môžu postihovať až do 1 z 10 osôb)

- otrava krvi (sepsa)\*; infekcia pľúc (zápal pľúc)\*; infekcia močových ciest, hubovité infekcie v ústach, ako sú afty v ústach (orálna kandidóza)
- iné s krvou súvisiace zhubné bujnenie (*myelodysplastický syndróm (MDS) / akútna myeloidná leukémia (AML)*)\*, \*\*; nádorová bolesť
- úbytok počtu špecifických bielych krviniek, ktorý vyvoláva horúčku (*febrilná neutropenia*); znížené počty všetkých krviniek (*pancytopenia*)\*; znížený počet lymfocytov (*lymfocytopenia*),
- alergické reakcie (*precitlivenosť*)
- závažná strata chuti do jedla (*anorexia*)
- pocit úzkosti (*anxieta*); problémy so spánkom (*insomnia*)
- závrat, bolesť hlavy,
- krvácanie z dôvodu znížených počtov krvných doštičiek\*,
- kašeľ, nádcha
- vracanie, bolesť žalúdka (*brucha*), hnačka; poruchy trávenia; podráždenie v hrdle, zápcha
- vyrážka, svrbenie (*pruritus*)
- bolesť kĺbov (*artralgia*), bolesť svalov (*myalgia*); bolesť chrbta, bolesť šije

- bolesť; príznaky podobné chrípke; celkový pocit nevoľnosti (*ťažoba*); opuchy spôsobené nahromadením tekutiny v rukách, nohách a iných tkanivách (*periférny edém*); zvýšené potenie
- vysoký tlak krvi (*hypertenzia*)\*\*
- nízky tlak krvi (*hypotenzia*)\*\*
- vynechanie menštruácie (*amenorea*)\*\*

**Menej časté** vedľajšie účinky: (môžu postihovať až do 1 zo 100 osôb)

- rýchla srdcová frekvencia (*tachykardia*),

**Zriedkavé** vedľajšie účinky : (môžu postihovať až do 1 z 1 000 osôb)

- nezhubné nádory na mozgu (*meningióm*),
- krvácanie do hlavy z dôvodu zníženého počtu krvných doštičiek\*,

**Vedľajšie účinky, ktorých frekvencia nie je známa:**

- reakcie kože a slizníc (vrátane *Stevensovho-Johnsonovho syndrómu*)\*
- presakovanie infúzie do okolitého tkaniva (*extravazácia*), ktoré spôsobuje zápal (*dermatitída v mieste podania infúzie*) a olupovanie kože (*deskvamácia v mieste podania infúzie*) alebo vredy v mieste vpichu
- poškodenie tkaniva okolo nádoru lymfatického systému a komplikácie spôsobené opuchom týchto nádorov

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. AKO UCHOVÁVAŤ ZEVALIN**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Zevalin po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Tento liek môže uchovávať iba zdravotnícky pracovník.

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávanie musí byť v súlade s národnými požiadavkami pre rádioaktívne látky.

Po rádioaktívnom označení sa odporúča okamžité použitie. Stabilita je preukázaná na 8 hodín pri teplote 2° C – 8° C a ochrane pred svetlom.

## **6. OBSAH BALENIA A ĎALŠIE INFORMÁCIE**

### **Čo Zevalin obsahuje**

- Liečivo je ibritumomabtiuxetan. Každá injekčná liekovka obsahuje 3,2 mg ibritumomabtiuxetanu v 2 ml roztoku (1,6 mg v ml).
- Ďalšie zložky sú:
  - *injekčná liekovka s ibritumomabtiuxetanom*: chlorid sodný, voda na injekciu
  - *injekčná liekovka s octanom sodným*: octan sodný, voda na injekciu

- *injekčná liekovka s tlmivým roztokom*: roztok ľudského albumínu, chlorid sodný, dodekahydrát hydrogénfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, dihydrogénfosforečnan draselný, chlorid draselný, kyselina pentetová, kyselina chlorovodíková (zriedená) na úpravu pH, voda na injekciu

Konečné zloženie po rádioaktívnom označení obsahuje 2,08 mg ibritumomabtiuxetanu [<sup>90</sup>Y] v celkovom objeme 10 ml.

#### **Ako vyzerá Zevalin a obsah balenia**

Zevalin je súprava pre rádiofarmakum na infúziu, ktorá obsahuje:

- Jednu sklenenú injekčnú liekovku s ibritumomabtiuxetanom, s 2 ml číreho, bezfarebného roztoku.
- Jednu sklenenú injekčnú liekovku s octanom sodným, s 2 ml číreho, bezfarebného roztoku.
- Jednu sklenenú injekčnú liekovku s tlmivým roztokom, s 10 ml číreho, žltá až jantárovo sfarbeného roztoku.
- Jednu sklenenú reakčnú injekčnú liekovku (prázdnu).

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca**

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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v**

#### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto informácia pre používateľa je k dispozícii vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

**PRÍLOHA IV**

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA  
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

## Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre ibritumomabtiuxetan dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

PRAC je toho názoru, že informácie týkajúce sa myelodysplastického syndrómu (MDS)/akútnej myeloidnej leukémie (AML) v časti 4.8 Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) musia byť ďalej vysvetlené. Má byť špecifikované, že frekvencia „časté“, pripísaná tejto nežiaducej liekovej reakcii, vychádza zo štúdie zaoberajúcej sa konsolidačnou terapiou po indukcii remisie u predtým neliečených pacientov s folikulárnym lymfómom. Popis nežiaducej liekovej reakcie v rovnakej časti SPC má byť príslušne pozmenený tak, aby bolo zrejmé, ktoré informácie sa vzťahujú ku ktorej z dvoch indikácií (konsolidačnej liečbe folikulárneho lymfómu vs. relapsovaného alebo refraktérneho ne Hodgkinovského lymfómu (NHL)). Písomná informácia pre používateľa má byť upravená v súlade s týmito informáciami.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

### **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre ibritumomabtiuxetan je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) ibritumomabtiuxetan je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku. CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii.