

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zevalin 1,6 mg/ml komplet za pripravo radiofarmakov za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Zevalin je na voljo v obliki kompleta za pripravo z itrijem-90 označenega ibritumomab tiuksetana.

Komplet vsebuje eno vialo ibritumomab tiuksetana, eno vialo natrijevega acetata, eno vialo s pufrom za pripravo formulacije in eno prazno reakcijsko vialo. Radionuklid ni del kompleta.

Ena viala ibritumomab tiuksetana vsebuje 3,2 mg ibritumomab tiuksetana* v 2 ml raztopine (1,6 mg na ml).

*IgG monoklonsko protitelo glodavcev, pridobljeno z rekombinantno DNA tehnologijo iz celic jajčnika kitajskega hrčka (CHO) in konjugirano s kelatorjem MX–DTPA.

Končna formulacija po označevanju z radiofarmakom vsebuje 2,08 mg ibritumomab tiuksetana [⁹⁰Y] v skupnem volumnu 10 ml.

Pomožne snovi:

To zdravilo lahko vsebuje do 28 mg natrija na odmerek, odvisno od koncentracije radioaktivnosti. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

komplet za pripravo radiofarmaka za infundiranje

viala ibritumomab tiuksetana: bistra brezbarvna raztopina

viala natrijevega acetata: bistra brezbarvna raztopina

viala s pufrom za pripravo formulacije: bistra rumena do jantarjasta raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zevalin je indicirano pri odraslih.

Z [⁹⁰Y] označeno zdravilo Zevalin je indicirano kot konsolidacijsko zdravljenje t.j. za utrjevanje odgovora, ki je bil dosežen z indukcijskim zdravljenjem pri predhodno nezdravljenih bolnikih s folikularnim limfomom. Korist uporabe zdravila Zevalin po zdravljenju z rituksimabom v kombinaciji s kemoterapijo, ni bila potrjena.

Z [⁹⁰Y] označeno zdravilo Zevalin je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) folikularnih celic B CD20+, ki je po rituksimabu recidiviral ali je zanj neodziven.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Z [⁹⁰Y] označeno zdravilo Zevalin sme sprejeti, uporabljati in aplicirati le strokovno usposobljeno osebje, ki ga mora pripraviti v skladu z zahtevami za varstvo pred sevanjem in farmacevtsko kakovost (za več podrobnosti glejte tudi poglavja 4.4, 6.6 in 12).

Odmerjanje

Zdravilo Zevalin se mora uporabljati po predhodnem zdravljenju z rituksimabom. Za podrobna navodila glede uporabe glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za rituksimab.

Režim zdravljenja vključuje dve intravenski aplikaciji rituksimaba in eno aplikacijo raztopine z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin v naslednjem vrstnem redu:

1. dan: intravenska infuzija 250 mg/m² rituksimaba

- 7., 8. ali 9. dan:
 - intravenska infuzija 250 mg/m² rituksimaba tik (v 4 urah) pred aplikacijo raztopine z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin.

 - 10-minutna intravenska infuzija raztopine z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin.

Ponovna uporaba: Podatki o ponovnem zdravljenju bolnikov z zdravilom Zevalin niso na voljo.

Priporočen odmerek radioaktivnosti z [⁹⁰Y] označene raztopine zdravila Zevalin je:

Zdravljenje relapsnega ali neodzivnega CD20+ folikularnega B-celičnega ne-Hodgkinovega limfoma (NHL) po rituksimabu:

- bolniki s 150.000 ali več trombociti/mm³: 15 MBq/kg telesne mase
- bolniki z 100.000 – 150.000 trombociti/mm³: 11 MBq/kg

Največji odmerek ne sme preseči 1200 MBq.

Ponovna uporaba: Podatki o ponovnem zdravljenju bolnikov z [⁹⁰Y] označenim zdravilom Zevalin niso na voljo.

Konsolidacijska terapija po nastopu remisije pri predhodno nezdravljenih bolnikih s folikularnim limfomom

- bolniki s 150.000 ali več trombociti/mm³: 15 MBq/kg do največ 1200 MBq
- za bolnike z manj kot 150.000 trombociti na mm³ glejte poglavje 4.4

Ponovna uporaba: Podatki o ponovnem zdravljenju bolnikov z [⁹⁰Y] označenim zdravilom Zevalin niso na voljo.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Zevalin se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni na voljo dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Starejši bolniki

Na voljo je premalo podatkov o uporabi zdravila Zevalin pri starejših bolnikih (≥ 65 let). Splošnih razlik v varnosti ali učinkovitosti med to skupino bolnikov in mlajšimi bolniki niso opazili.

Bolniki z motnjami v delovanju jeter

Študij varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter niso izvedli.

Bolniki z motnjami v delovanju ledvic
Študij varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic niso izvedli.

Način uporabe

Z [⁹⁰Y] označeno raztopino zdravila Zevalin morate pripraviti v skladu z navodili v poglavju 12. Pred dajanjem zdravila bolniku je treba preveriti odstotek radiooznačenosti pripravljene z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin v skladu s postopki, opisanimi v poglavju 12. Če je povprečna radiokemična čistost manj kot 95 %, se pripravka ne sme dati.

Pripravljeno raztopino je treba dati v obliki počasne intravenske infuzije, ki teče 10 minut. Infuzije se ne sme dati v obliki intravenskega bolusa.

Zdravilo Zevalin se lahko infundira neposredno z ustavitvijo toka iz infuzijske vrečke in aplikacijo neposredno v linijo. Na liniji med bolnikom in infuzijskim vhodom mora biti nameščen 0,2– ali 0,22– mikronski filter, ki veže beljakovine z nizko molekulsko maso. Po infundiranju zdravila Zevalin je treba linijo sprati z vsaj 10 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) v obliki raztopine za injiciranje.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na ibritumomab tiuksetan, itrijev klorid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- preobčutljivost za rituksimab ali druge iz glodavcev pridobljene beljakovine;
- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker režim zdravljenja z zdravilom Zevalin vključuje uporabo rituksimaba, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za rituksimab.

Z [⁹⁰Y] označeno zdravilo Zevalin sme uporabljati le strokovno usposobljeno osebje z ustreznim pooblastilom pristojnega organa za uporabo in rokovanje z radioizotopi v določenem kliničnem okolju. Za prejem, pripravo, uporabo, prenos, shranjevanje in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezna dovoljenja/licence lokalnih pristojnih uradnih organov.

Uporabnik mora pri pripravi radiofarmakov upoštevati zahteve varstva pred sevanji kot tudi zahteve glede farmacevtske kakovosti. Upoštevati je treba ustrezne previdnostne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev, ki so v skladu z Dobro proizvodno prakso za zdravila.

Infuzijo se daje pod skrbnim nadzorom izkušenega zdravnika v prostoru, ki je ustrezno opremljen s celotno, takoj dosegljivo opremo za oživljanje (za previdnostne ukrepe v zvezi z radiofarmaki glejte tudi poglavji 4.2 in 12).

Z [⁹⁰Y] označeno zdravilo Zevalin se ne sme dajati bolnikom, pri katerih obstaja nevarnost za življenje ogrožajoče hematološke toksičnosti.

Zdravila Zevalin se ne sme dajati spodaj omenjenim bolnikom, saj varnosti in učinkovitosti niso ugotavljali:

- več kot 25 % kostnega mozga infiltriranega z limfomskimi celicami
- predhodno obsevanje, ki prizadene več kot 25 % delujočega kostnega mozga
- število trombocitov < 100.000/mm³ (monoterapija) in < 150.000/mm³ (konsolidirano zdravljenje)
- število nevtrofilcev < 1.500/mm³
- predhodna presaditev kostnega mozga ali podpora matičnih celic

- *Hematološka toksičnost*

Posebna previdnost je potrebna glede na zmanjšan kostni mozeg. Pri večini bolnikov povzroči dajanje zdravila Zevalin (po predhodnem zdravljenju z rituksimabom) hudo in dolgo trajajočo citopenijo, ki je večinoma reverzibilna (glejte poglavje 4.8). Zato je treba po zdravljenju z zdravilom Zevalin tedensko nadzirati skupno število krvnih celic in trombocitov, dokler se ravni ne povrnejo ali kakor je klinično indicirano. Tveganje za hematološko toksičnost se lahko zveča po predhodnem zdravljenju s fludarabinom (za podrobnosti glejte poglavje 4.5).

- *Zdravljenje z rastnimi faktorji*

Zaradi pravilne ocene rezerve kostnega mozga in možne občutljivosti hitro delečih se mieločnih celic na sevanje, bolniki ne smejo biti zdravljeni z rastnim faktorjem (npr. G-CSF) 3 tedne pred zdravljenjem z zdravilom Zevalin in še 2 tedna po končanem zdravljenju (glejte tudi poglavje 4.5).

- *Humana protitelesa proti antigenom glodavcev*

Bolnike, ki so pred zdravljenjem z zdravilom Zevalin prejeli mišje beljakovine, je treba testirati na prisotnost humanih protiteles proti antigenom glodavcev (HAMA-human anti-mouse antibodies). Pri bolnikih, ki so razvili HAMA, se lahko pri zdravljenju z zdravilom Zevalin ali z drugimi beljakovinami, pridobljenimi iz glodavcev pojavijo alergijske ali preobčutljivostne reakcije.

Po uporabi zdravila Zevalin je treba bolnike praviloma testirati za prisotnost HAMA pred nadaljevanjem zdravljenja z beljakovinami, pridobljenimi iz glodavcev.

- *Reakcije na infuzijo*

Reakcije na infuzijo se lahko pojavijo med ali po zdravljenju z zdravilom Zevalin po predhodnem zdravljenju z zdravilom Rituksimab. Znaki in simptomi reakcij na infuzijo lahko vključujejo omotičnost, kašelj, siljenje na bruhanje, bruhanje, izpuščaj, pruritus, tahikardijo, astenijo, pireksijo in tresavico (glejte poglavje 4.8). V primeru potencialno hude reakcije je treba zdravljenje z infuzijo takoj prekiniti.

- *Preobčutljivost*

Preobčutljivostne reakcije po dajanju zdravila Zevalin so opazili pogosto. Resne reakcije vključno z anafilakso se pojavijo pri manj kot 1 % bolnikov (glejte tudi poglavje 4.8). V primeru preobčutljivostnih reakcij je treba infundiranje zdravila Zevalin takoj prenehati. V primeru alergijske reakcije med dajanjem rituksimaba ali zdravila Zevalin morajo biti takoj na razpolago zdravila za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij, npr. adrenalin, antihistaminiki in kortikosteroidi.

- *Hude reakcije kože in sluznic*

Redko so poročali, da je bilo zdravljenje z zdravilom Zevalin po predhodnem zdravljenju z rituksimabom povezano s pojavom hudih reakcij kože in sluznic, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, ki je bil v nekaterih primerih smrten. Pojavnost reakcij se je po dneh in mesecih spreminjala. Pri bolnikih s hudimi mukokutanimi reakcijami se mora zdravljenje prekiniti.

- *Kontracepcija*

Dolgoročnih študij vpliva na plodnost in sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Obstaja potencialno tveganje, da lahko ionizirajoče sevanje z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin povzroči toksične učinke na ženske in moške spolne žleze. Glede na naravo zdravilne učinkovine morajo ženske v rodni dobi, enako pa tudi moški, med zdravljenjem z zdravilom Zevalin in še do 12 mesecev po tem uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.6 in 5.2).

- *Imunizacija*

Študij varnosti in učinkovitosti imunizacije s katerikoli cepivom, zlasti z živimi virusnimi vakcinami, po zdravljenju z zdravilom Zevalin niso izvedli. Zaradi možnega tveganja za razvoj virusne okužbe se ne priporoča uporaba živih virusnih cepiv pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli zdravilo Zevalin (glejte poglavje 4.5). Upoštevati je treba možnost, da je po zdravljenju z zdravilom

Zevalin potencialno omejena sposobnost generiranja primarnega ali anamnestično humoralnega odziva na katerokoli cepivo.

- *NHL s prizadetostjo osrednjega živčevja*

Na voljo ni podatkov o bolnikih z limfomom osrednjega živčevja, ker ti bolniki niso bili vključeni v klinične študije. Uporaba zdravila Zevalin zato pri bolnikih z vključitvijo CNS ni priporočljiva.

- *Ekstravazacija*

Potrebno je skrbno spremljanje pojava ekstravazacije v času injiciranja zdravila Zevalin, da se prepreči poškodovanje tkiva zaradi sevanja. Če se pojavi kakršenkoli znak ali simptom ekstravazacije, je treba infundiranje takoj ustaviti in ga ponovno začeti v drugi veni.

- *Sekundarne maligne bolezni*

Uporaba zdravila Zevalin je povezana z zvečanim tveganjem za sekundarne maligne bolezni, vključno z akutno mieloidno levkemijo (AML) in mielodisplastičnim sindromom (MDS) (glejte tudi poglavje 4.8).

- *Pomožne snovi*

Končna z [⁹⁰Y] označena raztopina zdravila Zevalin vsebuje do 28 mg natrija na odmerek, odvisno od koncentracije radioaktivnosti. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije z drugimi zdravili niso znane. Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Zdravljenje z rastnim faktorjem kot je G-CSF ni dovoljeno za bolnike 3 tedne pred apliciranjem zdravila Zevalin in še 2 tedna po zaključku zdravljenja (glejte tudi poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih, kjer so zdravilo Zevalin dajali kot konsolidacijsko zdravljenje po kemoterapiji prvega izbora, so opazili višjo pogostnost hude in podaljšane nevtropenije in trombocitopenije pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zevalin v roku 4-ih mesecev po kombinirani kemoterapiji s fludarabinom in mitoksantronom in/ali ciklofosfamidom v primerjavi z bolniki, ki so prejeli katerokoli drugo kemoterapijo. Zato se lahko tveganje za hematološko toksičnost zveča, ko se zdravilo Zevalin daje kmalu (manj kot 4 mesece) po zdravljenju s fludarabinom (glejte tudi poglavje 4.4).

Študij varnosti in učinkovitosti imunizacije s katerimkoli cepivom, zlasti z živimi virusnimi cepivi, po zdravljenju z zdravilom Zevalin niso izvedli (glejte tudi poglavje Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Vpliva ibritumomab tiuksetana na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso raziskovali. Ker je znano, da IgG prehaja skozi placento in zaradi znatnega tveganja, povezanega s sevanjem, se zdravilo Zevalin med nosečnostjo ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Pred začetkom zdravljenja pri ženskah je treba izključiti nosečnost.

Vsako žensko, ki ji je izostala menstruacija, je treba obravnavati kot da je noseča, dokler se ne dokaže nasprotno. Razmisliti je treba o drugih možnih načinih zdravljenja, pri katerih ni ionizirajočega sevanja.

Ženske v rodni dobi, enako pa tudi moški, morajo med zdravljenjem z zdravilom Zevalin in še do 12 mesecev po tem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Čeprav ni znano ali se ibritumomab tiuksetan pri ljudeh izloča v materino mleko, je znano, da se IgG matere izloča v materino mleko. Ker absorpcijski in imunosupresijski potencial pri dojenčkih nista znana mora ženska prenehati dojit. Zdravilo Zevalin je treba uporabiti po predhodnem zdravljenju z rituksimabom za katerega se ne priporoča, da ženska med zdravljenjem in še 12 mesecev po zdravljenju doji (za podrobnejše informacije o njegovi uporabi prosimo glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila rituksimab).

Plodnost

Študij na živalih za ugotovitev učinkov zdravila Zevalin na plodnost moških ali žensk niso izvedli. Obstaja potencialno tveganje, da lahko ionizirajoče sevanje z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin povzroči toksične učinke na ženske in moške spolne žleze (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Bolnike je treba poučiti, da zdravilo lahko vpliva na plodnost in da bodo moški bolniki morda želeli svoja semenčeca shraniti z globokim zamrzovanjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zevalin lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, saj se kot pogosto opisan neželeni učinek pojavlja vrtoglavica.

4.8 Neželeni učinki

Izpostavljanje ionizirajočemu sevanju je povezano z nastankom raka in možnostjo razvoja genetskih okvar. V vseh primerih je potrebno zagotoviti, da je tveganje zaradi sevanja manj ogrožajoče kot bolezen sama.

Ker se zdravilo Zevalin uporablja po predhodnem zdravljenju z rituksimabom (za podrobnosti glejte poglavje 4.2), glejte tudi informacije o predpisovanju rituksimaba.

Splošni varnostni profil zdravila Zevalin po predhodnem zdravljenju z rituksimabom temelji na podatkih, zbranih na 349 bolnikih z relapsnim ali neodzivnim nizkostopenjskim, folikularnim ne-Hodgkinovim limfomom ali z NHL s transformacijo celic B, preučeni v petih kliničnih preskušanjih, iz podatkov študije z 204 bolniki, ki so prejeli zdravilo Zevalin kot konsolidacijsko zdravljenje po nastopu remisije z zdravljenjem prvega izbora in iz spremljanja po obdobju trženja.

Najpogosteje opazovani neželeni učinki na zdravilo pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zevalin po predhodnem zdravljenju z rituksimabom so trombocitopenija, levkocitopenija, nevtropenija, anemija, okužbe, pireksija, siljenje na bruhanje, astenija, tresavica, petehije in utrujenost.

Najpogostejši hudi neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zevalin po predhodnem zdravljenju z rituksimabom, so:

- hude in trdovratne citopenije (glejte tudi Posebna opozorila in previdnostni ukrepi)
- okužbe
- krvavitev med trombocitopenijo
- hude in trdovratne mukokutane reakcije (glejte tudi Posebna opozorila in previdnostni ukrepi)
- mielodisplastični sindrom / akutna mieloična levkemija

Za vsakega od naslednjih resnih neželenih učinkov so poročali o smrtnih izidih. Poročila izvirajo iz kliničnih preskušanj ali iz obdobja trženja.

- okužba
- sepsa
- pljučnica

- mielodisplastični sindrom / akutna mieloična levkemija
- anemija
- pancitopenija
- krvavitev med trombocitopenijo
- intrakranialna krvavitev med trombocitopenijo
- mukokutane reakcije, vključno s Stevens–Johnsonovim sindromom

Pogostnost neželenih učinkov, za katere obstaja možnost, da so povezani z uporabo zdravila Zevalin po predhodnem zdravljenju z rituksimabom, je predstavljena v spodnji tabeli. Ti neželeni učinki temeljijo na podatkih za 349 bolnikov z relapsnim ali neodzivnim nizkostopenjskim, folikularnim ne-Hodgkinovim limfomom ali z NHL s transformacijo celic B, preučevanimi v petih kliničnih preskušanjih. Poleg tega so bili v študiji z 204 bolniki, ki so prejeli zdravilo Zevalin kot konsolidacijsko zdravljenje po nastopu remisije z zdravljenjem prvega izbora, opaženi neželeni učinki, označeni z **. Neželeni učinki iz obdobja trženja, za katere pogostnosti ni bilo možno oceniti, so navedeni pod „neznana“.

Neželeni učinki so opredeljeni spodaj po pogostnosti in glede na organske sisteme (MedDRA).

Skupine pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom:

(zelo pogosti $\geq 1/10$, pogosti $\geq 1/100$ do $<1/10$, občasni $\geq 1/1.000$ do $<1/100$, redki $\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$; zelo redki $< 1/10.000$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih ali v obdobju trženja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zevalin po predhodnem zdravljenju z rituksimabom

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni	infekcija*	sepsa*, pljučnica*, okužbe sečil, oralna kandidoza			
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi tumorja, mielodisplastični sindrom/akutna mieloblastna levkemija*, **		meningiom	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija, levkocitopenija, nevtropenija, anemija*	febrilna nevtropenija, pancitopenija*, limfocitopenija			
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostna reakcija			
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija			
Psihiatrične motnje		anksioznost, nespečnost			
Bolezni živčevja		vrtočlavlava, glavobol			
Srčne bolezni			tahikardija		
Žilne bolezni	petehija**	krvavitev pri trombocitopeniji* hipertenzija** hipotenzija**		intrakranialne krvavitve pri trombocitopeniji*	

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, rinitis			
Bolezni prebavil	siljenje na bruhanje	bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, draženje grla, zaprtost			
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja**			
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus			mukokutane reakcije (vključno s Stevens Johnsonovim sindromom) *
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, pireksija, okorelost, utrujenost**	bolečina, simptomi, podobni gripi, slabotnost, periferni edem, povečano potenje			ekstravazacija z naknadno reakcijo na mestu infundiranja, poškodovanje tkiva okoli limfoma in zapleti zaradi oteklega limfoma
* <i>smrtni izid</i> ** <i>v študiji z 204 bolniki, ki so prejeli zdravilo Zevalin kot konsolidacijsko zdravljenje po nastopu remisije z zdravljenjem prvega izbora</i>					

Za opis neke reakcije in njenih sinonimov ter povezanih stanj je uporabljen najprimernejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

- **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**
V kliničnih preskušanjih so zelo pogosto opazili hematološko toksičnost, zaradi katere se omeji odmerek (glejte tudi poglavje Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Mediani čas do najnižje točke trombocitov in granulocitov je bil približno 60 dni po začetku zdravljenja. V kliničnih preskušanjih z indikacijo relapsne in neodzivne NHL so poročali o trombocitopeniji 3. stopnje z medianim časom 13 dni in 4. stopnje z medianim časom 21 dni ter nevtropeniji 3. stopnje z medianim časom do okrevanja 8 dni in 4. stopnje z medianim časom do okrevanja 14. dni. Po zdravljenju z zdravilom Zevalin kot konsolidacijsko zdravljenje po nastopu remisije z zdravljenjem prvega izbora je bil mediani čas do okrevanja 20 dni za trombocitopenijo 3. stopnje in 35 dni za trombocitopenijo 4. stopnje ter 20 dni za nevtropenijo 3. stopnje in 28 dni za nevtropenijo 4. stopnje.
- **Infekcijske in parazitske bolezni**
 - Podatki, zbrani pri 349 bolnikih z relapsnim ali refraktornim nizkostopenjskim, folikularnim limfomom ali NHL s transformacijo celic, preučevanih v petih preskušanjih:

V prvih 13 tednih po zdravljenju z zdravilom Zevalin se je pri bolnikih pogosto pojavila okužba. Pogosto so poročali o okužbah 3. in 4. stopnje. Med spremljanjem so se okužbe pojavile pogosto, pri čemer je bila okužba 3. stopnje pogosta in 4. stopnje občasna.

- Podatki, zbrani od 204 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Zevalin kot konsolidacijsko zdravljenje po nastopu remisije z zdravljenjem prvega izbora:

Okužbe so opazili pogosto.

Okužbe so lahko bakterijske, glivične in virusne, vključno z reaktivacijo latentnih virusov.

- Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Poročali so o ekzavazaciji s posledično reakcijo na mestu infundiranja, ki vključujejo npr. dermatitis na mestu infundiranja, luščenje kože na mestu infundiranja in razjede na mestu infundiranja.
Z zdravilom Zevalin povezano sevanje lahko poškoduje tkivo okoli limfoma in povzroči zaplete zaradi oteklega limfoma.
- Bolezni imunskega sistema
Podatki od 349 bolnikov z relapsnim ali neodzivnim nizkostonenjskim, folikularnim ne-Hodgkinovim limfomom ali z NHL s transformacijo celic B, ki so jih preučevali v petih študijah: Pogosto so opazili preobčutljivostne reakcije po dajanju zdravila Zevalin. Hude preobčutljivostne reakcije (3./4. stopnje) vključno z anafilaksijo so se pojavile pri manj kot 1 % bolnikov (glejte tudi poglavje Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).
- Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)
 - Sekundarne maligne tvorbe

Neodzivni ali relapsni NHL:

O mielodisplastičnem sindromu (MDS)/akutni mieloični levkemiji (AML) so poročali pri enajstih od 211 bolnikov z relapsnim ali neodzivnim NHL, dodeljenih v skupino za zdravljenje z zdravilom Zevalin v štirih študijah.

Konsolidacijsko zdravljenje:

Po končni analizi 204 bolnikov, ki so po kemoterapiji prve izbire prejeli zdravilo Zevalin, označeno z [⁹⁰Y], po okrog 7,5 leta študije, v kateri so raziskovali učinkovitost in varnost konsolidacije z zdravilom Zevalin pri bolnikih z napredovalim stadijem folikularnega limfoma, ki se odzivajo na kemoterapijo prve izbire (študija 4, poglavje 5.1), se je v kraku z zdravilom Zevalin razvila druga primarna maligna bolezen pri 26 bolnikih (12,7 % bolnikov), v kontrolnem kraku pa pri 14 bolnikih (6,8 % bolnikov). Pri sedmih bolnikih (3,4 %, 7/204) so po zdravljenju z zdravilom Zevalin postavili diagnozo MDS/AML, v kontrolnem kraku pa pri enem bolniku (0,5 %, 1/205), ob medianem spremljanju 7,3 leta. Smrti zaradi druge primarne maligne bolezni so vključevale 8 (3,9 %) bolnikov v kraku z zdravilom Zevalin in 3 (1,5 %) bolnikov v kontrolnem kraku. Smrti zaradi MDS/AML so vključevale pet (2,5 %) bolnikov v kraku z zdravilom Zevalin in nobenega bolnika v kontrolnem kraku.

Tveganje za pojav sekundarne mielodisplazije ali levkemije po zdravljenju z alkilirajočimi zdravili je dobro znano.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so dajali odmerke do 19,2 MBq/kg z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin. Opažena hematološka toksičnost je bila pričakovana, vključno s 3. ali 4. stopnjo. Bolniki so si od teh toksičnih znakov opomogli, preveliki odmerki pa niso povzročili resnih ali usodnih posledic.

Specifično protisredstvo za preveliko odmerjanje z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin ni znano. Zdravljenje temelji na prekinitvi aplikacij zdravila Zevalin in podpornem zdravljenju, ki lahko vključuje tudi rastne faktorje. Če so na razpolago avtologne matične celice, jih je treba uporabiti kot podporo pri obvladovanju hematološke toksičnosti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Razni radioterapevtiki, oznaka ATC: V10XX02

Mehanizem delovanja

Ibritumomab tiuksetan je kappa monoklonsko protitelo na osnovi rekombinantnega mišjega IgG₁, ki je specifično za B-celični antigen CD20. Ibritumomab tiuksetan je usmerjen proti antigenu CD20, ki se nahaja na površini malignih in normalnih limfocitov B. Med dozorevanjem B celic se CD20 najprej pojavi pri medstopnji B limfoblastov (predstopnja B celic) in se med končnim stadijem dozorevanja B celic v plazemske celice izgubi. Ne loči se s celične površine in se po vezavi protitelesa ne internalizira.

Z [⁹⁰Y] označeni ibritumomab tiuksetan se veže specifično na celice B, ki imajo izražen CD20, vključno z malignimi celicami. Izotop itrij-90 je čisti sevalec žarkov β z dometom okoli 5 mm. Zato ima sposobnost uničiti tako ciljne kot tudi sosednje celice.

Konjugirano protitelo ima očitno afinitetno konstanto za antigen CD20, ki znaša približno 17 nM. Vzorec vezave je zelo omejen, brez navzkrižne reaktivnosti nasproti drugim levkocitom ali drugim vrstam človeškega tkiva.

Predhodno zdravljenje z rituksimabom je potrebno za odstranitev celic B v obtoku, s čimer dosežemo, da je sevanje ibritumomab tiuksetana [⁹⁰Y] usmerjeno bolj specifično na celice B limfoma. V primerjavi z uveljavljeno monoterapijo se rituksimab aplicira v manjšem odmerku.

Farmakodinamični učinki

Zdravljenje z zdravilom Zevalin označenim z [⁹⁰Y] povzroči tudi zmanjšanje števila normalnih CD20 pozitivnih celic B. Farmakodinamična analiza je pokazala, da je ta učinek le začasen; v 6 mesecih so se začele normalne celice B ponovno regenerirati, njihovo mediano število pa je 9 mesecev po zdravljenju bilo znotraj meja normalnih vrednosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravilom Zevalin so ocenjevali v dveh multicentričnih študijah, v kateri je bilo vključenih skupno 197 oseb. Terapija z zdravilom Zevalin je potekala v dveh fazah (glejte poglavje 4.2). Učinkovitost in varnost različice terapevtske sheme z zdravilom Zevalin, pri kateri so uporabljali nižje odmerke ibritumomab tiuksetana [⁹⁰Y], so nadalje proučevali v tretji študiji, v katero je bilo vključenih skupno 30 bolnikov z blago trombocitopenijo (število trombocitov med 100.000 - 149.000 celic/mm³).

Prva študija je imela en krak, v katerem je bilo 54 bolnikov s ponovitvijo folikularnega limfoma, brez odgovora na zdravljenje z rituksimabom. Bolniki brez odgovora so bili tisti, pri katerih po zadnjem predhodnem zdravljenju z rituksimabom ni prišlo do popolne ali delne remisije, oziroma, če je bil čas

do napredovanja bolezni (TPP – time to progress) < 6 mesecev. Primarni kriterij učinkovitosti v študiji je bil delež skupnega odgovora (ORR-overall response rate), ocenjen po kriterijih IWRC (International Workshop Response Criteria). Sekundarna kriterija učinkovitosti sta bila čas do napredovanja bolezni (TTP) in trajanje odgovora (DR-duration of response). V sekundarni analizi, kjer so primerjali objektivne odgovore na terapevtsko shemo z zdravilom Zevalin s tistimi, ki so jih dosegli z najnovejšim zdravljenjem z retuksimabom, je bilo srednje trajanje odgovora po zdravljenju z zdravilom Zevalin 6 mesecev, z retuksimabom pa 4 mesece. Preglednica 1 povzema podatke o učinkovitosti iz te študije.

Druga študija je bila randomizirana, kontrolirana, multicentrična študija, v kateri so terapevtsko shemo zdravljenja z zdravilom Zevalin primerjali z zdravljenjem z rituksimabom. V študijo je bilo vključenih 143 bolnikov, ki pred tem niso prejeli rituksimaba, z recidivnim ali neodzivnim nizkostopenjskim ali folikularnim ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) ali z NHL s transformacijo celic B. Skupno 73 bolnikov je dobivalo terapevtsko shemo z zdravilom Zevalin, 70 bolnikov pa je dobilo rituksimab v obliki intravenske infuzije 4 odmerkov po 375 mg/m² na teden. Primarni kriterij učinkovitosti v študiji je bil določitev ORR po kriterijih IWRC (glejte preglednico 2). Pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Zevalin je bil ORR značilno višji (80 %: 56 %; p = 0,002). Sekundarna kriterija učinkovitosti, trajanje odgovora in čas do napredovanja se v obeh krakih študije nista značilno razlikovala.

Preglednica 2. Povzetek podatkov o učinkovitosti pri bolnikih z relapsnim/neodzivnim nizkostopenjskim ali folikularnim ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) ali NHL s transformacijo celic B

	Študija 1	Študija 2	
	Zevalin terapevtska shema n = 54	Zevalin terapevtska shema n = 73	Rituksimab n = 70
Celokupni odgovor (%)	74	80	56
Popolni odgovor (%)	15	30	16
Nepotrjen popolni odgovor (%)	0	4	4
Mediana DR ^{2,3} (meseči) [razpon ⁴]	6,4 [0,5 - 24,9+]	13,9 [1,0 - 30,1+]	11,8 [1,2 - 24,5]
Mediana TTP ^{2,5} (meseči) [razpon ⁴]	6,8 [1,1 - 25,9+]	11,2 [0,8 - 31,5+]	10,1 [0,7 - 26,1]

¹IWRC: kriterij IWR (International Workshop Response)

²ocenjeno z opazovanim razponom

³trajanje odgovora: interval od nastopa odgovora do progresije bolezni

⁴“+” označuje odgovor, ki še traja

⁵čas do progresije bolezni: interval med prvo infuzijo in progresijo bolezni

Študija 3 je imela en krak, v katerem je bilo 30 bolnikov z relapsnim ali neodzivnim nizkostopenjskim folikularnim NHL ali z NHL s transformacijo celic B, ki so imeli blago trombocitopenijo (število trombocitov: 100.000 – 149.000 celic/mm³). Bolniki z ≥ 25 % limfomsko infiltracijo kostnega mozga in/ali prizadeto rezervo kostnega mozga so bili izključeni iz te študije. Veljalo je, da so imeli bolniki prizadeto rezervo kostnega mozga, če so imeli kaj od naslednjega: predhodno ablacijo kostnega mozga s podporo matičnih celic; predhodno obsevanje, ki je zajelo več kot 25 % delujočega kostnega mozga; število trombocitov < 100.000 celic/mm³; število nevtrofilnih celic < 1.500 celic/mm³. V tej študiji je bila uporabljena modificirana terapevtska shema z nižjo aktivnostjo z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin glede na telesno maso (11 MBq/kg). V primerjavi s 1. in 2. študijo so bili doseženi objektivni dolgotrajni klinični odgovori [67 % ORR (95 % CI: 48 – 85 %), 11,8 mesecev srednji DR

(razpon: 4 – 17 mesecev)], ki so imeli za posledico višjo incidenco hematološke toksičnosti (glejte poglavje 4.8).

V študiji 4 so raziskovali učinkovitost in varnost konsolidacijske terapije z zdravilom Zevalin pri bolnikih z napredovalim folikularnim limfomom, ki so se odzvali na kemoterapijo prvega izbora. Glavna merila za vključitev so bila: CD-20+ folikularni limfom 1. ali 2. stopnje, stadij III ali IV ob postavitvi diagnoze, normalno število krvnih celic v periferni krvi, > 25 % zajetost kostnega mozga, starost \geq 18 let in popoln odziv (CR/Cru) ali delen odziv (PR) po kemoterapiji prvega izbora, ugotovljen s kliničnim pregledom, računalniško tomografijo in biopsijo kostnega mozga. Po končanem indukcijskem zdravljenju so bolnike randomizirali: dobivali so bodisi zdravilo Zevalin (250 mg/m² rituksimaba na dan -7 in na dan 0, čemur je na dan 0 sledilo zdravilo Zevalin 15 MBq/kg telesne mase; največji odmerek 1200 MBq; [n=208]) bodisi nobenega nadaljnjega zdravljenja (kontrolne osebe, n = 206). Med indukcijskimi zdravljenji so bile CVP (n = 106), CHOP oz. podobne (n = 188), kombinacije s fludarabinom (n = 22), klorambucil (n = 39) in kombinacije kemoterapije in rituksimaba (n = 59). Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) so izračunali po medianem 2,9-letnem spremljanju. PFS se je podaljšalo s 13,5 mesecev (kontrolne osebe) na 37 mesecev (Zevalin, $p < 0,0001$, razmerje ogroženosti 0,465). V podskupinah bolnikov z delnim ali popolnim odzivom po indukcijskem zdravljenju je bilo mediano preživetje brez napredovanja 6,3 meseca v primerjavi z 29,7 meseca ($p < 0,0001$, razmerje ogroženosti 0,304) oz. 29,9 meseca v primerjavi s 54,6 meseca ($p = 0,015$, razmerje ogroženosti = 0,613). Po konsolidacijski terapiji z zdravilom Zevalin je 77 % bolnikov z delnim odzivom prešlo v popoln odziv. Bolniki, ki se jim je odziv po terapiji z zdravilom Zevalin spremenil iz delnega v popolnega, so imeli statistično značilno daljši mediani čas preživetja brez napredovanja (986 dni) kot bolniki, ki so ostali v delnem odzivu (mediani čas preživetja brez napredovanja 460 dni; $p=0,0004$). V celoti je bilo v CR(u) 87 % bolnikov; 76 % v CR in 11 % v Cru.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih, ki so prejeli intravensko infuzijo z 250 mg/m² rituksimaba, temu pa je sledila intravenska injekcija 15 MBq/kg z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin, je bila srednja učinkovita razpolovna doba z ibritumomab tiuksetana [⁹⁰Y] 28 ur.

Ker ⁹⁰Y skupaj z ibritumomab tiuksetanom tvori stabilen kompleks, biološka porazdelitev radioaktivnega markerja sledi biološki porazdelitvi protitelesa. Obsevanje z beta delci, ki jih oddaja ⁹⁰Y, sega v radiju 5 mm okrog izotopa.

V kliničnih študijah je povzročilo z [⁹⁰Y] označeno zdravilo Zevalin po predhodnem zdravljenju z rituksimabom znatne odmerke sevanja na testise. Odmerka sevanja za jajčnike niso ugotavljali. Obstaja možno tveganje, da povzroča z [⁹⁰Y] označeno zdravilo po predhodnem zdravljenju z rituksimabom toksične učinke na moške in ženske spolne žleze (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka..

Odmerki sevanja za človeka, ocenjeni na podlagi raziskav biološke porazdelitve z [⁹⁰Y] ali [¹¹¹In] označenega ibritumomab tiuksetana pri miših, predvidevajo dopustno izpostavljenost normalnih človeških tkiv, z omejeno stopnjo radiacije na skelet in kostni mozeg. Vezni kelat tiuksetan tvori stabilen kompleks z radioizotopoma itrijem-90 in indijem-111, pričakovana degradacija zaradi radiolize pa je zanemarljiva.

Študije toksičnosti ne-radioaktivnih sestavin po enkratnem in večkratnem odmerjanju pri opicah vrste *Macacca fascicularis* niso pokazale nobenega drugega tveganja razen pričakovanega zmanjšanja števila celic B zaradi uporabe ibritumomab tiuksetana samega ali v kombinaciji z rituksimabom. Študij reproduktivne in razvojne toksičnosti niso izvedli.

Študije mutagenega in tumorogenega potenciala zdravila Zevalin niso bile izvedene. Zaradi izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju, ki izvira iz radioaktivnega markerja, je treba upoštevati možnost mutagenih in tumorogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala z ibritumomab tiuksetanom:

natrijev klorid
voda za injekcije

Viala z natrijevim acetatom:

natrijev acetat
voda za injekcije

Viala s pufrom za pripravo formulacije:

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
raztopina človeških beljakovin
klorovodikova kislina, razredčena (za uravnavo pH)
pentetična kislina
kalijev klorid
kalijev dihidrogen fosfat
natrijev klorid
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 12.

Med zdravilom Zevalin in kompleti za infundiranje niso opazili inkompatibilnosti.

6.3 Rok uporabnosti

66 mesecev.

Po označevanju z radioizotopom je priporočljiva takojšnja uporaba. Ugotovljeno je bilo, da je raztopina kemično in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi od 2 °C - 8 °C in zaščiten pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjevanje radiofarmakov mora biti v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

Za pogoje shranjevanja radioaktivnega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Zevalin je na voljo kot komplet za pripravo z itrijem-90 (⁹⁰Y) označenega ibritumomab tiuksetana.

Zdravilo Zevalin vsebuje po 1 od naslednjega:

Viala ibritumomab tiuksetana: viala iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom (s teflonom prekrit bromobutil), ki vsebuje 2 ml raztopine.

Viala natrijevega acetata: viala iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom (s teflonom prekrit bromobutil), ki vsebuje 2 ml raztopine

Viala s pufrom za pripravo formulacije: viala iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom (s teflonom prekrit bromobutil), ki vsebuje 10 ml raztopine

Reakcijska viala: viala iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom (s teflonom prekrit bromobutil)

Ovoj vsebuje 1 komplet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošno opozorilo

Radiofarmake smejo sprejemati, uporabljati in dajati bolnikom samo pooblašene osebe v za to določenem kliničnem okolju. Za njihov sprejem, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezna dovoljenja/licence pristojne uradne organizacije.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki ustreza tako zahtevam varstva pred sevanji kot zahtevam glede farmacevtske kakovosti. Upoštevati je treba ustrezne previdnostne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev.

Vsebina kompleta je namenjena samo uporabi pri pripravi ibritumomab tiuksetana, označenega z radioaktivnim itrijem-90, in je ne smete dati neposredno bolniku, ne da bi prej izvedli postopek priprave.

Za navodila za pripravo zdravila tik pred uporabo glejte poglavje 12.

Če se kadarkoli med pripravljanjem tega zdravila poškoduje kak vsebnik, zdravila ne smete uporabiti.

Postopke dajanja zdravila morate izvesti tako, da se kar najbolj zmanjša nevarnost kontaminacije zdravila in obsevanja ljudi, ki rokujejo z zdravilom. Obvezna je ustrezna zaščita pred sevanjem.

Vsebina kompleta pred pripravo ni radioaktivna. Po dodatku itrija-90 pa je obvezna ustrezna zaščita končnega pripravka.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Kontaminirane materiale je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi za radioaktivne odpadke.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/03/264/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. januar 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 16. januar 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. DOZIMETRIJA

Itrij-90 razpada z oddajanjem visokoenergijskih delcev beta, njegov fizikalni razpolovni čas pa je 64,1 h (2,67 dneva). Produkt radioaktivnega razpada je stabilen cirkonij-90. Domet delcev (sevanja) beta (γ_{90}) itrija-90 v tkivu je 5 mm.

Analizo ocenjenega absorbirane doze sevanja radioaktivnosti so opravljali s kvantitativno analizo slike s sevalcem gama – z [^{111}In] označenim zdravilom Zevalin, iz vzorcev krvi in s programsko opremo MIRDSE3. Odmerek z [^{111}In] označenega zdravila Zevalin za slikovni prikaz je bil vedno apliciran neposredno po infuziji 250 mg/m² rituksimaba za zmanjšanje števila perifernih celic CD20+ in optimizacijo biološke porazdelitve. Po aplikaciji z [^{111}In] označenega zdravila Zevalin so opravili slikanje celega telesa v 8 časovnih razmikih ter naredili posnetke s sprednje in tudi zadnje strani. Krvne vzorce za izračun rezidenčnih časov v rdečem kostnem mozgu so jemali v ustreznih časovnih presledkih do 8-krat.

Na podlagi dozimetričnih študij z [^{111}In] označenim zdravilom Zevalin so z MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry) izračunali predvideno absorbirano dozo za posamezne organe po aplikaciji z [^{90}Y] označenega zdravila Zevalin z aktivnostmi 15 MBq/kg in 11 MBq/kg (preglednica 3). Ocenjene absorbirane doze sevanja, ki jih prejmejo normalni organi, so bile precej pod dovoljeno zgornjo varnostno mejo. Rezultati dozimetrije pri posameznih bolnikih nimajo napovedane vrednosti za toksičnost z [^{90}Y] označenega zdravila Zevalin.

Preglednica 3.
Ocenjene absorbirane doze sevanja po aplikaciji z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin

Organ	[⁹⁰ Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Mediana	Razpon
vranica ¹	9,4	1,8–20,0
jetra ¹	4,8	2,9–8,1
stena spodnjega dela debelega črevesa ¹	4,7	3,1–8,2
stena zgornjega dela debelega črevesa ¹	3,6	2,0–6,7
stena osrčnika ¹	2,9	1,5–3,2
pljuča ¹	2,0	1,2–3,4
testisi ¹	1,5	1,0–4,3
tanko črevo ¹	1,4	0,8–2,1
rdeči kostni mozeg ²	1,3	0,6–1,8
stena sečnega mehurja ³	0,9	0,7–1,3
površje kosti ²	0,9	0,5–1,2
jajčniki ³	0,4	0,3–0,5
maternica ³	0,4	0,3–0,5
nadledvična žleza ³	0,3	0,2–0,5
možgani ³	0,3	0,2–0,5
dojke ³	0,3	0,2–0,5
stena žolčnika ³	0,3	0,2–0,5
mišice ³	0,3	0,2–0,5
trebušna slinavka ³	0,3	0,2–0,5
koža ³	0,3	0,2–0,5
želodec ³	0,3	0,2–0,5
timus ³	0,3	0,2–0,5
ščitnica ³	0,3	0,2–0,5
ledvice ¹	0,1	0,0–0,3
celo telo ³	0,5	0,4–0,7

¹ Opazovano področje je organ.

² Opazovano področje je sakrum.

³ Opazovano področje je celo telo.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Preden se lotite postopka priprave, skrbno preberite celotna navodila.

Uporabljajte aseptične postopke in upoštevajte previdnostne ukrepe pri ravnanju z radioaktivnimi materiali.

Med pripravo preparata in določanjem radiokemijske čistote z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin je treba uporabljati vodotesne rokavice.

Potrebno je izvesti ukrepe za zaščito pred sevanjem, saj pomeni dajanje radiofarmakov tveganje za druge ljudi zaradi zunanjega sevanja ali kontaminacijo zaradi razlitega urina, bruhanja, itd.

Značilnosti itrija-90

- Priporočljivo je upoštevati naslednje minimalne karakteristike za itrij-90:

Koncentracija radioaktivnosti ob uporabi	1,67 do 3,34 GBq/ml
Skupna aktivnost,, ki je na razpolago ob uporabi	≥ 1,48 GBq, kar ustreza 0,44 ml do 0,89 ml raztopine itrija-90
Koncentracija HCl	0,035–0,045 M
Identifikacija klorida	Pozitivno
Identifikacija itrija	Pozitivno
Radiokemijska čistota raztopine itrijevega-90 klorida	≥ 95 % prostega ioniziranega itrija 90
Bakterijski endotoksini	≤ 150 EU/ml
Sterilnost	ni rasti
Radionuklidna čistota vsebnosti stroncija-90	≤ 0,74 MBq stroncij-90/ 37 GBq itrij-90
Kovinske nečistote	
Skupne kovine*	≤ 50 ppm
Posamezne kovine*	≤ 10 ppm vsaka

* Pri kovinah, ki naj bi bile navedene, mora biti upoštevan specifičen proizvodni postopek. Te kovine se kontrolirajo bodisi z validacijo postopka ali s testiranjem ob sproščanju.

- Pri ocenjevanju primernosti bo morda treba opraviti naslednje dodatne teste:

Za postopek značilne nečistote:

Skupni organski ogljik (npr. organski kelatorji)	pod mejo kvantifikacije*
Ostanki pri predelavi (npr. amoniak, nitrat)	pod mejo kvantifikacije*
Skupne nečistote alfa	pod mejo kvantifikacije*
Skupne druge nečistote beta (ne-stroncij-90)	pod mejo kvantifikacije*
Skupne nečistote gama	pod mejo kvantifikacije*

* Mora biti vključeno kot test sproščanja ali se kontrolira z validacijo postopka, če so vrednosti nad mejo kvantifikacije.

Navodila za radioaktivno označevanje zdravila Zevalin z itrijem-90:

Za pripravo z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin se uporablja steril in apirogen itrijev-90 klorid, ki mora ustrezati zgoraj navedenim merilom kakovosti.

Pred označevanjem je treba v hladilniku ohlajeni komplet za pripravo radiofarmaka zdravila Zevalin segreti do sobne temperature 25 °C.

Očistite gumijaste zamaške vseh neaktivnih vial v kompletu in tudi vialo z itrijevim-90 kloridom z blazinico namočeno v alkohol ter pustite, da se posušijo.

Namestite reakcijsko vialo kompleta v zaščitni vsebnik, primeren za rokovanje in odmerjanje (plastiko, zaprto v svincu).

1. faza: prenesite raztopino natrijevega acetata v reakcijsko vialo

S sterilno 1-mililitrsko injekcijsko brizgo prenesite raztopino natrijevega acetata v reakcijsko vialo. Volumen dodane raztopine natrijevega acetata je enak 1,2-kratnemu volumnu itrijevega-90 klorida, ki se prenese v 2. fazi.

2. faza: prenesite raztopino itrijevega-90 klorida v reakcijsko vialo.

Z 1-mililitrsko sterilno injekcijsko brizgo aseptično prenesite 1500 MBq itrijevega-90 klorida v reakcijsko vialo, v kateri je raztopina natrijevega acetata, ki ste jo prenesli v 1. fazi. Temeljito premešajte, tako da bo prekrita celotna notranja površina reakcijske vialo. Mešajte z obračanjem in valjanjem vsebnika; pazite, da se raztopina ne speni ali razburka.

3. faza: prenesite raztopino ibritumomab tiuksetana v reakcijsko vialo

S sterilno 2–3-mililitrsko injekcijsko brizgo prenesite raztopino ibritumomab tiuksetana v reakcijsko vialo. Temeljito premešajte, tako da bo prekrita celotna notranja površina reakcijske vialo. Mešajte z obračanjem in valjanjem vsebnika; pazite, da se raztopina ne speni ali razburka.

Inkubirajte raztopino itrijevega-90 klorida/acetata/ibritumomab tiuksetana 5 minut pri sobni temperaturi. Če je čas označevanja daljši od 6 minut ali krajši od 4 minut, radiooznačevanje ne bo ustrezno.

4. faza: Dodajte v reakcijsko vialo pufer za pripravo formulacije

Z 10-mililitrsko injekcijsko brizgo z iglo velikega notranjega premera (18–20 G) izvlecite toliko pufera za pripravo formulacije, da bo končni skupni volumen znašal 10 ml.

Po 5-minutni inkubaciji izvlecite iz reakcijske vialo enako količino zraka kot je pufer za pripravo formulacije, ki ga boste dodali za normalizacijo pritiska in takoj nato previdno dodajte pufer za pripravo formulacije v reakcijsko vialo in s tem končajte inkubacijo. Ne stresajte, da se mešanica ne speni ali pretrese.

5. faza: Izmerite specifično radioaktivnost raztopine z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin

Radiokemijska čistoto radioaktivno označenega preparata je ustrezna, če je 95 % itrija-90 vezanega na monoklonsko protitelo.

Pred aplikacijo radioterapevtika bolniku je treba v skladu s spodaj opisanim postopkom preveriti odstotek vezave radioaktivnosti pripravljene z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin.

Opozorilo: Odmerek za bolnika ne sme presežati 1200 MBq.

Navodila za določanje odstotka vezave radioaktivnega izotopa

Radiokemijsko čistoto določamo s tenkoplastno kromatografijo hitre izvedbe (ITLC – Instant Thin Layer Chromatography) po naslednjem postopku:

Potrebni materiali, ki jih ne vsebuje komplet za pripravo radiofarmaka zdravila Zevalin:

- razvijalna komora za kromatografijo;
- mobilna faza: raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), brez bakterioostatika;
- ploščica za ITLC (npr. ITLC TEC-kontrolne kromatografske ploščice, Biodex, Shirley, New York, USA, št. art. 150-772 ali ekvivalentne, dimenzije: približno 0,5–1 cm x 6 cm);
- scintilacijske vialo;

- tekoča scintilacijska mešanica (npr. Ultima Gold, katalog št. 6013329, Packard Instruments, USA ali ekvivalent).

Postopek testiranja:

1) V razvijalno komoro dodajte približno 0,8 ml 0,9–odstotne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml, pri tem poskrbite, da se tekočina ne bo dotaknila začetne oznake za nanos vzorca 1,4 cm na ploščici za ITLC.

2) Z 1-mililitrsko insulinsko injekcijsko brizgo s 25–26 G iglo spustite visečo kapljico (7–10 µl) z [⁹⁰Y] označenega zdravila Zevalin na ploščico za ITLC, na oznako za nanos vzorca. Nanesite na vsako ploščico posebej in postopek izvedite s 3 ploščicami. Morda bo treba z [⁹⁰Y] označeni Zevalin pred nanosom na ploščice za ITLC razredčiti v razmerju 1 : 100.

3) Vstavite ploščico za ITLC v razvijalno komoro in pustite, da fronta topila potuje prek oznake 5,4 cm.

4) Odstranite ploščico za ITLC in jo prerežite na pol po oznaki linije reza pri 3,5 cm. Dajte vsako od obeh polovic v posebno scintilacijsko vialo, ki ste ji dodali 5 ml mešanice LSC (npr. Ultima Gold, katalog št. 6013329, Packard Instruments, USA ali ekvivalent). Postavite vsako od vial za eno minuto v beta števec ali drug ustrezen števec (CPM), zabeležite dobljena števila s korekcijo za ozadje.

5) Izračunajte povprečno radiokemijsko čistoto (RCP – radiochemical purity), kot sledi:

$$6) \text{ Povprečna \% RCP} = \frac{\text{neto CPM spodnja polovica} \times 100}{\text{neto CPM zgornja polovica} + \text{neto CPM spodnja polovica}}$$

7) Če znaša povprečna radiokemijska čistota manj kot 95 %, se preparat ne sme aplicirati.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel študije in dodatne farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v farmakovigilančnem načrtu, dogovorjenem v različici 1.1 načrta za obvladovanje tveganja (RMP), predloženi v modulu 1.8.2 vloge za dovoljenje za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

1. IME ZDRAVILA

Zevalin 1,6 mg/ml komplet za pripravo radiofarmakov za infundiranje
ibritumomab tiuksetan [⁹⁰Y]

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 3,2 mg ibritumomab tiuksetana*, ki se razredči v 2 ml raztopine (1,6 mg na ml).

*IgG monoklonsko protitelo glodavcev, pridobljeno z rekombinantno DNA tehnologijo iz celic jajčnika kitajskega hrčka (CHO) in konjugirano s kelatorjem MX-DTPA.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Viala z ibritumomab tiuksetanom:

natrijev klorid
voda za injekcije

Viala z natrijevim acetatom:

natrijev acetat
voda za injekcije

Viala s pufrom za pripravo formulacije:

raztopina humanega albumina
natrijev klorid
dinatrijev fosfat dodekahidrat
natrijev hidroksid
kalijev dihidrogen fosfat
kalijev klorid
pentetična kislina
klorovodikova kislina, razredčena
voda za injekcije

Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Komplet za pripravo radiofarmakov za infundiranje

Ena viala ibritumomab tiuksetana

2 ml raztopine natrijevega acetata

10 ml pufra za pripravo formulacije

Prazna reakcijska viala (10 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Intravenska uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravilo sme aplicirati le pooblaščen osebje.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Po označevanju z radioizotopom je priporočljiva takojšnja uporaba. Ugotovljeno je bilo, da je raztopina kemično in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi od 2 °C – 8 °C in zaščitena pred svetlobo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Kontaminirane materiale je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi za radioaktivne odpadke.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/03/264/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA Z RAZTOPINO IBRITUMOMAB TIUKSETANA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zevalin 1,6 mg/ml komplet za pripravo radiofarmakov za infundiranje
raztopina ibritumomab tiuksetana
intravenska infuzija, po pripravi

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3,2 mg/2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA NATRIJEVEGA ACETATA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zevalin 1,6 mg/ml komplet za pripravo radiofarmakov za infundiranje
raztopina natrijevega acetata
intravenska infuzija, po pripravi

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA Z RAZTOPINO PUFRA ZA PRIPRAVO FORMULACIJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zevalin 1,6 mg/ml komplet za pripravo radiofarmakov za infundiranje
raztopina pufra za pripravo formulacije
intravenska infuzija, po pripravi

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 ml

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

REAKCIJSKA VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zevalin 1,6 mg/ml komplet za pripravo radiofarmaka
viala za pripravo mešanice
intravenska infuzija, po pripravi

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

prazna

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Zevalin 1,6 mg/ml komplet za pripravo radiofarmakov za infundiranje Ibritumomab tiuksetan [⁹⁰Y]

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zevalin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Zevalin
3. Kako uporabljati zdravilo Zevalin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zevalin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO ZEVALIN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

To zdravilo je radiofarmaceutski izdelek, namenjen samo za zdravljenje.

Zdravilo Zevalin je komplet za pripravo zdravilne učinkovine ibritumomab tiuksetana [⁹⁰Y], monoklonskega protitelesa, označenega z radioaktivno snovjo itrij-90 (⁹⁰Y). Zdravilo Zevalin se veže na beljakovino (DC20) na površini nekaterih belih krvnih celic (celice B) in jih uniči s sevanjem.

Zdravilo Zevalin se uporablja za zdravljenje bolnikov, obolelih za specifično podskupino B-celičnega ne-Hodgkinovega limfoma (CD20+ indolentni NHL ali NHL transformiranih B-celic) v primeru, da predhodno zdravljenje z rituksimabom, drugim monoklonskim protitelesom, ni učinkovalo ali je prenehalo učinkovati (neodzivna ali relapsna bolezen).

Zdravilo Zevalin se uporablja tudi za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov s folikularnim limfomom. Uporablja se kot **konsolidacijska** terapija za izboljšanje zmanjšanja števila celic limfoma (remisija), ki se doseže z začetnim režimom kemoterapije.

Pri uporabi zdravila Zevalin boste izpostavljeni majhnim odmerkom radioaktivnosti. Vaš zdravnik in zdravnik specialist nuklearne medicine sta presodila, da klinična korist, ki jo boste imeli od postopka z radiofarmakom, odtehta tveganje zaradi sevanja.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN VAM BODO DALI ZDRAVILO ZEVALIN

Zdravila Zevalin naj vam ne dajejo:

- če ste **alergični** na karkoli od naslednjega:
 - ibritumomab tiuksetan, itrijev klorid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
 - rituksimab ali druge beljakovine, pridobljene iz glodavcev,
- če ste noseči ali dojite (glejte poglavje Nosečnost in dojenje).

Opozorila in previdnostni ukrepi:

V naslednjih primerih se uporaba zdravila Zevalin ne priporoča, saj varnosti in učinkovitosti niso ugotavljali:

- če več kot četrtnina vašega kostnega mozga vsebuje nenormalne maligne celice;
- če ste bili predhodno zdravljeni z obsevanjem, ki je zajelo več kot 25 % vašega kostnega mozga;
- če dobivate samo zdravilo Zevalin in imate v krvi manj kot 100.000 trombocitov/mm³;
- če imate v krvi manj kot 150.000 trombocitov/mm³ po kemoterapiji;
- če imate v krvi manj kot 1.500 belih krvnih celic/mm³;
- če ste v preteklosti imeli presaditev kostnega mozga ali ste prejeli terapijo z matičnimi celicami.

Če ste bili zdravljeni z drugimi beljakovinami (zlasti pridobljenimi iz miši) pred zdravljenjem z zdravilom Zevalin, so pri vas alergijske reakcije bolj verjetne. Zato bodo morali pri vas opraviti preiskave za določena protitelesa.

Poleg tega se uporaba zdravila Zevalin ne priporoča pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom, ki zajema možgane in/ali hrbtenjačo, saj ti bolniki niso bili vključeni v klinične študije.

Otroci

Uporaba zdravila Zevalin se ne priporoča pri otrocih, mlajših od 18 let, saj varnosti in učinkovitosti niso ugotavljali.

Starejši bolniki

Na voljo je premalo podatkov o uporabi zdravila Zevalin pri starejših bolnikih (starih 65 in več let). Splošnih razlik v varnosti ali učinkovitosti med to skupino bolnikov in mlajšimi bolniki niso opazili.

Druga zdravila in zdravilo Zevalin

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če uporabljate ali ste pred kratkim uporabljali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Vaš zdravnik bo moral prekiniti predvsem zdravljenje z rastnimi faktorji kot je filgrastim za obdobje treh tednov, v katerem prejimate zdravilo Zevalin, in dva tedna po zdravljenju z zdravilom Zevalin. Če dobivate zdravilo Zevalin manj kot 4 mesece po kemoterapiji, ki je vključevala zdravilno učinkovino fludarabin, je morda pri vas tveganje zmanjšane števila krvnih celic večje. Povejte svojemu zdravniku, da ste prejeli zdravilo Zevalin, če boste po njegovi uporabi cepljeni.

Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Zevalin med nosečnostjo ni dovoljena. Vaš zdravnik bo pred začetkom zdravljenja opravil teste za izključitev nosečnosti. Ženske v rodni dobi in moški bolniki morajo med zdravljenjem z zdravilom Zevalin in do enega leta po koncu zdravljenja uporabljati zanesljivo obliko kontracepcije.

Obstaja tveganje, da ionizirajoče sevanje zdravila Zevalin okvari vaše jajčnike ali testise. Vprašajte svojega zdravnika, kako vas to lahko prizadene, zlasti če v prihodnosti načrtujete imeti otroke.

Ženske ne smejo dojiti med zdravljenjem in še 12 mesecev po zdravljenju.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zevalin lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja različnih strojev in orodij, saj je vrtoglavica eden pogostih neželenih učinkov. Prosimo, bodite previdni, dokler niste prepričani, da nimate teh neželenih učinkov.

Zdravilo Zevalin vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje do 28 mg natrija na odmerek, kar je odvisno od koncentracije radioaktivnosti. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO ZEVALIN

Uporabo radiofarmaceutskih izdelkov, rokovanje z njimi in njihovo odstranjevanje urejajo strogi zakoni. Zdravilo Zevalin se sme uporabljati samo v posebnih nadzorovanih prostorih. S tem zdravilom bodo rokovali in vam ga dajali ljudje, ki so izobraženi in usposobljeni za njegovo varno uporabo. Te osebe bodo posebej poskrbele za varno uporabo tega zdravila in vas bodo obveščale o svojih ukrepih.

Odmerek zdravila Zevalin je odvisen od vaše telesne mase, števila trombocitov in namena uporabe zdravila Zevalin (indikacija). Največji odmerek ne sme preseči 1200 MBq ("megabekerelov", merske enote za radioaktivnost).

Zdravilo Zevalin se uporablja z drugim zdravilom, ki vsebuje zdravilno učinkovino rituksimab. Prejeli boste skupaj 3 infuzije v teku dveh obiskov bolnišnice, v razmaku 7 do 9 dni.

- 1. dan boste prejeli eno infuzijo rituksimaba
- 7., 8. ali 9 dan boste prejeli eno infuzijo rituksimaba, ki ji bo kmalu zatem sledila ena infuzija zdravila Zevalin (v roku 4 ur).

Priporočeni odmerek je:

Za konsolidacijsko zdravljenje pri bolnikih s folikularnim limfomom

- Običajni odmerek je 15 MBq/kg telesne mase.

Za zdravljenje bolnikov z relapsnim ali neodzivnim ne-Hodgkinovim limfomom, ki se ne odziva na rituksimab

- Običajni odmerek je 11 ali 15 MBq na kg telesne mase, odvisno od števila trombocitov.

Priprava zdravila Zevalin

Zdravilo Zevalin se ne uporablja neposredno, temveč ga najprej pripravi zdravstveni delavec. Komplet omogoča združevanje protitelesa ibritumomab tiuksetana z radioaktivnim izotopom itrija ⁹⁰Y (označevanje).

Dajanje zdravila

Zdravilo Zevalin se daje v obliki intravenske infuzije (iz infuzijske steklenice teče v žilo), kar običajno traja približno 10 minut.

Po prejemu zdravila Zevalin

Količina sevanja, ki mu bo izpostavljeno vaše telo zaradi zdravila Zevalin, je manjša kot bi bila tista pri radioterapiji. Večina radioaktivnosti razpade znotraj telesa, vendar se majhen del iz vašega telesa izloči z urinom. Zato si morate en teden po infuziji zdravila Zevalin po vsakem uriniranju skrbno umivati roke.

Po zdravljenju bo vaš zdravnik v rednih časovnih intervalih opravljal krvne preiskave za spremljanje števila trombocitov in belih krvnih celic. Te začnejo običajno padati približno dva meseca po začetku zdravljenja.

Če vas namerava vaš zdravnik zdraviti z drugimi protitelesi po zdravljenju z zdravilom Zevalin, boste morali opraviti tudi preiskave za določena protitelesa. Zdravnik vam bo povedal, ali to velja za vas.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Zevalin, kot bi smeli

Vaš zdravnik vas bo ustrezno zdravil, če se pojavijo neželeni učinki. To lahko vključuje prekinitve zdravljenja z zdravilom Zevalin in zdravljenje z rastnimi faktorji ali lastnimi matičnimi celicami.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Zevalin neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite svojega zdravnika, če opazite karkoli od naslednjega:

- **okužba:** zvišana telesna temperatura, mrzlica
- **simptomi zastrupitve krvi (sepsa):** zvišana telesna temperatura in mrzlica, spremembe duševnega stanja, hitro dihanje, pospešen srčni utrip, zmanjšano izločanje seča, nizek krvni tlak, šok, težave s krvavitvijo ali strjevanjem krvi
- **okužbe pljuč (pljučnice):** težave z dihanjem
- **nizko število krvnih celic:** nenavadne podplutbe, več krvavitev, kot je navadno po poškodbi, zvišana telesna temperatura ali nenavadna utrujenost ali če ste brez sape
- **hude reakcije sluznice,** ki se lahko pojavijo dneve ali mesece po dajanju zdravila Zevalin in/ali riuksimaba. Vaš zdravnik bo takoj ustavil zdravljenje.
- **ekstravazacija** (iztekanje infuzije v okoliško tkivo): bolečina, pekoč občutek, zbadanje ali druge reakcije na mestu infundiranja med dajanjem infuzije. Vaš zdravnik bo takoj ustavil infuzijo in jo prestavil na drugo žilo
- **alergijske (preobčutljivostne) reakcije/reakcije na infuzijo:** simptomi alergijskih reakcij/reakcij na infuzijo so lahko kožne reakcije, težave z dihanjem, otekllost, srbenje, obilnavanje, mrzlica, omotičnost (kot možen znak za nizek krvni pritisk). Glede na vrsto/resnost reakcije se bo vaš zdravnik odločil, ali je treba z zdravljenjem takoj prekiniti.

Neželeni učinki, označeni z zvezdico (*), so povzročili smrt v nekaterih primerih bodisi med kliničnimi preskušnji ali v času trženja zdravila.

Neželene učinke, označene z dvema zvezdicama (**), so dodatno opazili v konsolidacijski terapiji.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšano število trombocitov, belih in rdečih krvnih celic (*trombocitopenija, levkocitopenija, nevtropenija, anemija*)*
- siljenje na bruhanje (*navzea*)
- slabost, zvišana telesna temperatura, mrzlice (*tresavica*)
- okužba*
- utrujenost**
- rdeče pike pod kožo (*petehija*)**

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zastrupitev krvi (*sepsa*)*; okužba pljuč (*pljučnica*)*; okužba sečnega trakta, glivične okužbe ust kot so izpuščaji v ustih (*oralna kandidoza*)
- druge s krvjo povezane vrste raka (*mielodisplastični sindrom (MDS) / akutna mieloidna levkemija (AML)*)*, **; bolečina zaradi tumorja
- zvišana telesna temperatura z zmanjšanim številom določenih belih krvnih celic (*febrilna nevtropenija*); zmanjšano število vseh krvnih celic (*pancitopenija*)*; zmanjšano število limfocitov (*limfocitopenija*)
- alergijske (*preobčutljivostne*) reakcije
- resna oblika izgube apetita (*anoreksija*)
- tesnoba (anksioznost) ali težave s spanjem (insomnija)
- omotica, glavobol
- krvavitev zaradi zmanjšane števila trombocitov*,
- kašelj; izcedek iz nosu
- bruhanje, bolečine v trebuhu (*abdomnu*); driska; prebavne motnje; draženje grla; zaprtost
- izpuščaj; srbenje (*pruritus*)
- bolečine v sklepih (*artralgija*), boleče mišice (*mialgija*); bolečine v hrbtu; bolečine v vratu
- bolečine; gripi podobni simptomi; splošno slabo počutje, znojenje zaradi kopičenja tekočine v rokah in nogah in drugem tkivu (*periferni edem*); povečano znojenje

- visok krvni pritisk (*hipertenzija*)**
- nizek krvni pritisk (*hipotenzija*)**
- izostanek menstruacije (*amenoreja*)**

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zvišan srčni utrip (*tahikardija*)

Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- benigni tumor možganov (*meningioma*)
- krvavitev v glavi zaradi zmanjšane števila trombocitov*

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo:

- reakcije kože ali sluznice (vključno s *Stevens–Johnsonovim sindromom*)*
- iztekanje infuzije v okoliško tkivo (*ekstravazacija*), ki povzroči vnetje kože (*dermatitis na mestu infuzije*) in luščenje (*deskvamacija na mestu infuzije*) ali razjede na mestu injiciranja
- poškodba tkiva okoli tumorja limfnega sistema in zapleti zaradi oteklina takega tumorja

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ZEVALIN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Zevalin ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

To zdravilo bo shranil zdravstveni delavec.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v skladu z nacionalnimi predpisi za radioaktivne snovi.

Po označevanju z radioizotopom se priporoča takojšnja uporaba. Ugotovljeno je bilo, da je raztopina stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi med 2 °C in 8 °C in zaščiteno pred svetlobo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zevalin

- Zdravilna učinkovina je ibritumomab tiuksetan. Ena viala vsebuje 3,2 mg ibritumomab tiuksetana v 2 ml raztopine (1,6 mg na ml).
- Druge sestavine zdravila so:
 - viala z *ibritumomab tiuksetanom*: natrijev klorid, voda za injekcije
 - viala z *natrijevim acetatom*: natrijev acetat, voda za injekcije
 - viala s *pufrom za pripravo formulacije*: raztopina humanega albumina, dinatrijev fosfat dodekahidrat, natrijev hidroksid, kalijev dihidrogen fosfat, kalijev klorid, klorovodikova kislina, pentetična kislina (razredčena) za uravnavanje pH, voda za injekcije

Končna formulacija po označitvi z radioizotopom vsebuje 2,08 mg [⁹⁰Y] ibritumomab tiuksetana v skupnem volumnu 10 ml.

Izgled zdravila Zevalin in vsebina pakiranja

Zevalin je komplet za pripravo radiofarmaka za infundiranje, ki vsebuje:

- eno stekleno vialo z ibritumomab tiuksetanom z 2 ml bistre, brezbarvne raztopine
- eno stekleno vialo z natrijevim acetatom z 2 ml bistre, brezbarvne raztopine
- eno stekleno vialo s pufrom za pripravo formulacije z 10 ml bistre, rumene do jantarjaste raztopine
- eno reakcijsko stekleno vialo (prazno)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Spectrum Pharmaceuticals B.V.

Prins Bernhardplein 200

1097 JB Amsterdam

Nizozemska

Izdelovalec

CIS bio international

RN 306- Saclay

B.P. 32

91192 Gif-sur-Yvette Cedex

Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za ibritumomab tiuksetan je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Odbor PRAC je ocenil, da je treba informacije o mielodisplastičnem sindromu (MDS)/akutni mieloični levkemiji (AML) v poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila dodatno pojasniti. Treba je navesti, da je pogostnost "pogosti", ki je pripisana temu neželenemu učinku zdravila, pridobljena iz študije konsolidacijskega zdravljenja po nastopu remisije, pri predhodno nezdravljenih bolnikih s folikularnim limfomom. Opis neželenih učinkov zdravila v istem poglavju povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba ustrezno spremeniti, da bo jasno, katere navedbe se nanašajo na katero od obeh indikacij (konsolidacijsko zdravljenje folikularnega limfoma oziroma zdravljenje relapsnega ali neodzivnega ne-Hodgkinovega limfoma (NHL)). Ustrezno je treba spremeniti tudi navodilo za uporabo.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za ibritumomab tiuksetan odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) ibritumomab tiuksetan, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.