

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zevalin 1,6 mg/ml set za pripremu radiofarmaceutika za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zevalin se isporučuje kao set za pripremu ibritumomab tiuksetana označenog radioaktivnim izotopom itrij-90.

Set sadrži jednu bočicu ibritumomab tiuksetana, jednu bočicu natrijevog acetata, jednu bočicu pufera za pripremu formulacije i jednu praznu bočicu za reakciju. Radionuklid nije dio seta.

Jedna bočica ibritumomab tiuksetana sadrži 3,2 mg ibritumomab tiuksetana* u 2 ml otopine (1,6 mg po ml).

*Mišje IgG₁ monoklonsko protutijelo proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNK u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (CHO) i konjugirano kelirajućim agensom MX-DTPA.

Konačna formulacija nakon radioaktivnog označavanja sadrži 2,08 mg ibritumomab tiuksetana [⁹⁰Y] u ukupnom volumenu od 10 ml.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek može sadržavati do 28 mg natrija po dozi, ovisno o koncentraciji radioaktivnosti. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Set za pripremu radiofarmaceutika za infuziju.

Bočica ibritumomab tiuksetana: bistra, bezbojna otopina.

Bočica natrijevog acetata: bistra, bezbojna otopina.

Bočica pufera za pripremu formulacije: bistra otopina žute do žutosmeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zevalin je indiciran u odraslih.

Zevalin radioaktivno označen izotopom [⁹⁰Y] indiciran je kao konsolidacijska terapija nakon indukcije remisije u prethodno neliječenih bolesnika s folikularnim limfomom. Korist od Zevalina nakon liječenja rituksimabom u kombinaciji s kemoterapijom nije utvrđena.

Zevalin radioaktivno označen izotopom [⁹⁰Y] indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim CD20+ folikularnim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom (NHL-om) liječenih rituksimabom.

4.2 Doziranje i način primjene

Zevalin radioaktivno označen izotopom [⁹⁰Y] smije zaprimati, koristiti i primjenjivati samo kvalificirano osoblje, a mora se pripremati u skladu sa zahtjevima propisa o zaštiti od radioaktivnosti i farmaceutskoj kakvoći (za dodatne pojedinosti vidjeti dijelove 4.4, 6.6 i 12).

Doziranje

Zevalin se mora koristiti nakon početnog liječenja rituksimabom. Detaljne smjernice za korištenje rituksimaba molimo potražite u Sažetku opisa svojstava tog lijeka.

Terapijski režim sastoji se od dvije intravenske primjene rituksimaba i jedne primjene otopine Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y] sljedećim redoslijedom:

1. dan: intravenska infuzija rituksimaba u dozi od 250 mg/m².

- 7., 8. ili 9. dan:
 - intravenska infuzija rituksimaba u dozi od 250 mg/m² neposredno (unutar 4 sata) prije primjene otopine Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y].
 - 10-minutna intravenska infuzija otopine Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y].

Ponovljena primjena: podaci o ponovljenom liječenju bolesnika Zevalinom nisu dostupni.

Preporučena doza radioaktivnosti otopine Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y] iznosi:

Liječenje recidivirajućeg ili refraktornog CD20+ folikularnog B-staničnog ne-Hodgkinovog limfoma (NHL-a) nakon prethodnog liječenja rituksimabom

- za bolesnike s $\geq 150\ 000$ trombocita/mm³: 15 MBq/kg tjelesne težine
- za bolesnike sa 100 000-150 000 trombocita/mm³: 11 MBq/kg

Maksimalna doza ne smije premašiti 1200 MBq.

Ponovljena primjena: podaci o ponovljenom liječenju bolesnika Zevalinom radioaktivno označenim izotopom [⁹⁰Y] nisu dostupni.

Konsolidacijska terapija nakon indukcije remisije u prethodno neliječenih bolesnika s folikularnim limfomom

- za bolesnike s $\geq 150\ 000$ trombocita/mm³: 15 MBq/kg do najviše 1200 MBq
- za bolesnike s manje od 150 000 trombocita po mm³ vidjeti dio 4.4.

Ponovljena primjena: podaci o ponovljenom liječenju bolesnika Zevalinom radioaktivno označenim izotopom [⁹⁰Y] nisu dostupni.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti lijeka ne preporučuje se primjena Zevalina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Starije osobe

Za bolesnike starije dobi (dobi ≥ 65 godina) dostupni su ograničeni podaci. Između tih i mlađih bolesnika nisu uočene nikakve ukupne razlike u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nisu ispitane.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu ispitane.

Način primjene

Otopinu Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y] potrebno je pripremiti u skladu s dijelom 12.

Prije primjene potrebno je provjeriti postotak radioinkorporacije pripremljenog Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y] u skladu s postupkom opisanim u dijelu 12.

Ako je ukupna radiokemijska čistoća manja od 95 %, preparat se ne smije primijeniti.

Pripremljena otopina mora se davati kao spora intravenska infuzija tijekom 10 minuta.

Infuzija se ne smije primijeniti kao intravenski bolus.

Infuzija Zevalina može se davati izravno zaustavljanjem protoka iz infuzijske vrećice i izravnom primjenom u infuzijsku cjevčicu. Između bolesnika i infuzijskog priključka mora se postaviti filter malog kapaciteta za vezivanje proteina propusnosti od 0,2 ili 0,22 mikrona. Nakon infuzije Zevalina infuzijsku cjevčicu je potrebno isprati s najmanje 10 ml otopine za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ibritumomab tiuksetan, itrijev klorid ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na rituksimab ili na druge proteine dobivene iz miševa.
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Budući da režim liječenja Zevalinom obuhvaća rituksimab, vidjeti i Sažetak opisa svojstava lijeka za rituksimab.

Otopinu Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y] smije zaprimati, koristiti i primjenjivati samo kvalificirano osoblje koje su nadležna tijela ovlastila za rukovanje radionuklidima u za to namijenjenom kliničkom okruženju. Njezino zaprimanje, priprava, uporaba, prijenos, pohrana i odlaganje podložni su propisima i/ili odgovarajućim ovlastima/dozvolama lokalnih službenih nadležnih ustanova.

Korisnik radiofarmaceutike mora pripremiti sukladno propisima o zaštiti od radioaktivnosti i propisima o farmaceutskoj kakvoći. Potrebno je poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere opreza sukladne dobroj proizvođačkoj praksi farmaceutskih proizvoda.

Infuzije je potrebno davati pod strogim nadzorom iskusnog liječnika uz trenutno dostupnu opremu za reanimaciju (mjere opreza vezane uz radiofarmaceutike potražite u dijelovima 4.2 i 12).

Otopina Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y] ne smije se davati bolesnicima za koje postoji vjerojatnost razvoja životno opasnih znakova hematološke toksičnosti.

Budući da sigurnost i djelotvornost nije utvrđena, Zevalin se ne smije davati:

- bolesnicima kojima je > 25 % koštane srži infiltrirano limfomskim stanicama
- bolesnicima kojima je prethodnom vanjskom zračenju izloženo više od 25 % djelatne koštane srži

- bolesnicima s brojem trombocita $< 100\ 000/\text{mm}^3$ (monoterapija) i $< 150\ 000/\text{mm}^3$ (konsolidacijska terapija)
- bolesnicima s brojem neutrofila $< 1500/\text{mm}^3$
- bolesnicima podvrgnutim prethodnom presađivanju koštane srži ili potpornom liječenju matičnim stanicama.

- *Hematološka toksičnost*

Potreban je poseban oprez zbog deplecije koštane srži. U većine bolesnika primjena Zevalina (nakon prethodnog liječenja rituksimabom) dovodi do teške i dugotrajne citopenije koja je većinom reverzibilna (vidjeti dio 4.8). Stoga se nakon liječenja Zevalinom mora tjedno pratiti kompletna krvna slika i broj trombocita do oporavka hematopoeze ili dok postoje kliničke indikacije. Rizik od hematološke toksičnosti može biti u slučaju prethodne primjene protokola koji sadrže fludarabin (pojednostosti potražite u dijelu 4.5).

- *Liječenje čimbenicima rasta*

Tri tjedna prije te 2 tjedna poslije liječenja Zevalinom bolesnici ne smiju primati terapiju čimbenikom rasta, primjerice G-CSF, kako bi se točno procijenila adekvatna rezerva koštane srži i zbog potencijalne osjetljivosti brzoproliferativnih mijeloidnih stanica na zračenje (vidjeti također dio 4.5).

- *Humana antimišja protutijela*

Bolesnike koji su prije liječenja Zevalinom primali proteine dobivene iz mišjih tkiva mora se testirati na humana antimišja protutijela (HAMA). U bolesnika u kojih su se razvila humana antimišja protutijela mogu se prilikom liječenja Zevalinom ili drugim proteinima dobivenim iz mišjih tkiva razviti alergijske reakcije ili preosjetljivost.

Nakon primjene Zevalina bolesnike se u pravilu mora testirati na humana antimišja protutijela prije svakog daljnjeg liječenja proteinima dobivenim iz mišjih tkiva.

- *Infuzijske reakcije*

Tijekom ili nakon primjene Zevalina nakon prethodnog liječenja rituksimabom mogu se pojaviti infuzijske reakcije. Znakovi i simptomi infuzijskih reakcija mogu obuhvaćati omaglicu, kašalj, mučninu, povraćanje, osip, svrbež, tahikardiju, asteniju, pireksiju i tresavicu (vidjeti dio 4.8). U slučaju potencijalno teške infuzijske reakcije potrebno je odmah prekinuti liječenje.

- *Preosjetljivost*

Nakon primjene Zevalina često se primjećuju reakcije preosjetljivosti. Jake reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, pojavljuju se u $< 1\%$ bolesnika (vidjeti dio 4.8). U slučaju reakcija preosjetljivosti potrebno je odmah prekinuti infuziju Zevalina. Zbog potencijalnih alergijskih reakcija tijekom primjene rituksimaba ili Zevalina, lijekovi za njihovo zbrinjavanje (npr. adrenalin, antihistaminici i kortikostereoidi) moraju biti odmah dostupni.

- *Teške reakcije na koži i sluznici*

Prijavljene su teške reakcije na koži i sluznici, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, a neke i sa smrtnim ishodom, povezane sa Zevalinom nakon prethodnog liječenja rituksimabom. Vrijeme pojave reakcija kretalo se u rasponu od nekoliko dana do nekoliko mjeseci. Liječenje bolesnika kod kojih se pojavi teška reakcija na koži ili sluznici mora se prekinuti.

- *Kontracepcija*

Ispitivanja dugoročnih učinaka na plodnost i reproduktivnu funkciju nisu provedena. Postoji mogući rizik od toksičnih učinaka ionizirajućeg zračenja Zevalina radioaktivno označenog izotopom [^{90}Y] na muške i ženske spolne žlijezde. Zbog prirode sastojaka lijeka žene i muškarci u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovite kontracepcijske metode tijekom i u razdoblju od 12 mjeseci nakon dovršetka liječenja Zevalinom (vidjeti također dio 4.6 i 5.2).

- *Imunizacija*

Sigurnost i djelotvornost imunizacije, osobito cjepivom sa živim virusima, nakon terapije Zevalinom nisu ispitane. Zbog potencijalnog rizika od razvoja virusnih infekcija ne preporučuje se primjena cjepiva sa živim virusima bolesnicima koji su nedavno primali Zevalin (vidjeti dio 4.5). Mora se uzeti u obzir potencijalno ograničenu sposobnost stvaranja primarnog ili memorijskog humoralnog odgovora na bilo koje cjepivo nakon liječenja Zevalinom.

- *NHL koji zahvaća središnji živčani sustav*

Za bolesnike s limfomom središnjeg živčanog sustava ne postoje nikakvi podaci jer takvi bolesnici nisu sudjelovali u kliničkim ispitivanjima. Primjena Zevalina stoga se ne preporučuje u bolesnika kojim je NHL zahvatilo središnji živčani sustav.

- *Ekstravazacija lijeka*

Da bi se izbjegla oštećenja tkiva povezana sa zračenjem, potrebno je podrobno pratiti eventualne znakove ekstravazacije tijekom injekcije Zevalina. Ako se pojave bilo kakvi znakovi ili simptomi ekstravazacije, infuzija se mora smjestiti prekinuti i nastaviti davati u neku drugu venu.

- *Sekundarne zloćudne bolesti*

Primjena Zevalina povezana je s povećanim rizikom od sekundarnih zloćudnih bolesti uključujući akutnu mijeloičnu leukemiju (AML) i mijelodisplastični sindrom (MDS) (vidjeti također dio 4.8).

- *Pomoćne tvari*

Konačna otopina Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y], ovisno o koncentraciji radioaktivnosti, sadrži do 28 mg natrija po dozi. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije s drugim lijekovima nisu poznate. Nisu provedena nikakva ispitivanja interakcija.

Bolesnicima se 3 tjedna prije primjene te 2 tjedna nakon dovršetka terapije Zevalinom ne smije davati terapija čimbenikom rasta, kao što je G-CSF (vidjeti također dio 4.4).

U kliničkom ispitivanju u kojem se Zevalin davao kao konsolidacija nakon prethodne kemoterapije prvog izbora, primijećena je veća učestalost teške i dugotrajne neutropenije i trombocitopenije u bolesnika koji su primili Zevalin u razdoblju unutar 4 mjeseca od primjene kombinirane kemoterapije fludarabina s mitoksantronom i/ili ciklofosfamidom u usporedbi s bolesnicima koji su primali neku drugu kemoterapiju. Stoga bi rizik od hematološke toksičnosti mogao biti veći kad se Zevalin primjenjuje neposredno (< 4 mjeseca) nakon terapijskog režima koji sadrži fludarabin (vidjeti također dio 4.4).

Sigurnost i djelotvornost imunizacije nijednim cjepivom, osobito cjepivima sa živim virusima, nakon terapije Zevalinom nisu ispitane (vidjeti također dio "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi").

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s ibritumomab tiuksetanom. Budući da je poznato da IgG protutijela prolaze posteljicu te da je sa zračenjem povezan značajan rizik, Zevalin je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja u žena mora se isključiti mogućnost trudnoće.

Za sve žene kojima je izostala mjesečnica mora se pretpostaviti da su trudne dok se ne dokaže suprotno, a do tada je potrebno razmotriti alternativne terapije koje ne uključuju ionizirajuće zračenje.

Žene i muškarci u reproduktivnoj dobi tijekom i u razdoblju od 12 mjeseci nakon terapije Zevalinom moraju primjenjivati učinkovite metode kontracepcije.

Dojenje

Iako nije poznato izlučuje li se ibritumomab tiuksetan u majčino mlijeko u ljudi, poznato je da se u majčino mlijeko izlučuju majčina IgG protutijela. Stoga žene moraju prekinuti s dojenjem jer potencijalna apsorpcija i imunosupresija u dojenčadi nije poznata. Zevalin se mora primjenjivati nakon prethodnog liječenja rituksimabom za koje se dojenje ne preporučuje tijekom te 12 mjeseci nakon liječenja (detaljne smjernice za primjenu rituksimaba potražite u Sažetku opisa svojstava lijeka za taj lijek).

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama s ciljem utvrđivanja učinaka Zevalina na plodnost u muškaraca i žena. Postoji mogući rizik od toksičnih učinaka ionizirajućeg zračenja Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y] na muške i ženske spolne žlijezde (vidjeti također dio 4.4 i 5.2). Bolesnike je potrebno obavijestiti da bi im plodnost mogla biti ugrožena, a muškim bolesnicima savjetovati da razmotre krioprezervaciju sjemena.

4.7 Utjecaji na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da je omaglica prijavljivana kao česta nuspojava, Zevalin može negativno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Izlaganje ionizirajućem zračenju povezano je s indukcijom raka i mogućim razvojem nasljednih oštećenja. Za svakog je bolesnika nužno utvrditi jesu li rizici od zračenja manji od rizika same bolesti. Budući da se Zevalin primjenjuje nakon prethodnog liječenja rituksimabom (pojednostiti potražite u dijelu 4.2), pogledajte i podatke o propisivanju rituksimaba.

Ukupni sigurnosni profil Zevalina nakon prethodnog liječenja rituksimabom temelji se na podacima prikupljenim na 349 bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim, folikularnim ili transformiranim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom niskog stupnja ispitanih u pet kliničkih ispitivanja, na podacima iz ispitivanja provedenog na 204 bolesnika koji su Zevalin primali kao konsolidacijsku terapiju nakon indukcije remisije prvom linijom terapije te iz praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište.

Najčešće primijećene nuspojave lijeka u bolesnika koji su primali Zevalin nakon prethodnog liječenja rituksimabom jesu trombocitopenija, leukocitopenija, neutropenija, anemija, infekcije, pireksija, mučnina, astenija, tresavica, petehije i umor.

Najozbiljnije nuspojave lijeka u bolesnika koji su primali Zevalin nakon prethodnog liječenja rituksimabom jesu:

- teške i dugotrajne citopenije (vidjeti dio "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi")
- infekcije
- krvarenja tijekom trombocitopenije
- jake reakcije na koži ili sluznici (vidjeti dio "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi")
- mijelodisplastični sindrom / akutna mijeloična leukemija

Za svaku od sljedećih ozbiljnih nuspojava lijeka prijavljeni su smrtni ishodi. Te prijave potječu iz kliničkih ispitivanja ili iz iskustava stečenih nakon stavljanja lijeka na tržište.

- infekcija
- sepsa
- upala pluća

- mijelodisplastični sindrom / akutna mijeloična leukemija
- anemija
- pancitopenija
- krvarenja tijekom trombocitopenije
- intrakranijalno krvarenje tijekom trombocitopenije
- reakcije na koži ili sluznici, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom

Učestalost nuspojava koje su bile barem moguće povezane sa Zevalinom nakon prethodnog liječenja rituksimabom navedene su u sljedećoj tablici. Te se nuspojave lijeka temelje na podacima prikupljenim na 349 pacijenata s recidivirajućim ili refraktornim folikularnim ili transformiranim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom niskog stupnja ispitivanih u 5 kliničkih ispitivanja. K tome, nuspojave lijeka označene s dvije zvjezdice (**), uočene su i u ispitivanju provedenom na 204 bolesnika koji su Zevalin primali kao konsolidacijsku terapiju nakon indukcije remisije prvom linijom terapije, gdje je to bilo indicirano. Nuspojave lijeka otkrivene samo tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište i za koje nije moguće procijeniti učestalost, navedene su u stupcu "nepoznato".

Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su u skladu s učestalošću i klasifikacijom organskih sustava (MedDRA).

Skupine učestalosti definirane su u skladu sa sljedećim smjernicama:

(vrlo često $\geq 1/10$, često $\geq 1/100$ i $< 1/10$, manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$, rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$, vrlo rijetko $< 1/10\ 000$).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave lijeka prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište u bolesnika liječenih Zevalinom nakon prethodnog liječenja rituksimabom

Klasifikacije organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija*	sepsa*, upala pluća*, infekcija mokraćnog sustava, oralna kandidijaza			
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		tumorska bol, mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija* **		meningeom	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija, leukocitopenija, neutropenija, anemija*	febrilna neutropenija, pancitopenija*, limfocitopenija			
Poremećaji imunološkog sustava		reakcija preosjetljivosti			
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija			
Psijijatrijski poremećaji		anksioznost, nesanica			

Klasifikacije organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja			
Srčani poremećaji			tahikardija		
Krvožilni poremećaji	petehije**	krvarenje tijekom trombocitopenije*, hipertenzija**, hipotenzija**		intrakranijalno krvarenje tijekom trombocitopenije*	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj, rinitis			
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, bol u trbuhu, proljev, dispepsija, iritacija grla, konstipacija			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		amenoreja**			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrbež			reakcije na koži ili sluznici (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom) *
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bolovi u zglobovima, bolovi u mišićima, bolovi u leđima, bolovi u vratu			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, pireksija, tresavica, umor**	bol, simptomi nalik gripi, malaksalost, periferni edem, pojačano znojenje			ekstravazacija s posljedičnom reakcijom na mjestu infuzije, oštećenje tkiva oko limfoma i komplikacije zbog oticanja limfoma
* primijećen smrtni ishod ** primijećeno u ispitivanju na 204 bolesnika koji su primali Zevalin kao konsolidaciju nakon indukcije remisije prvom linijom terapije					

Za opis određene reakcije i njezinih sinonima i povezanih stanja služi najprikladniji pojam prema MedDRA-i.

- Poremećaji krvi i limfnog sustava
Hematološka toksičnost u kliničkim se ispitivanjima uočavala vrlo često te ograničava dozu (vidjeti također dio "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi").
Medijan vremena do najnižih razina trombocita i granulocita u krvi bio je oko 60 dana nakon početka liječenja. U kliničkim ispitivanjima s indikacijom recidivirajućeg i refraktornog NHL-a prijavljena je trombocitopenija 3. ili 4. stupnja s medijanima vremena do oporavka od 13 dana i 21 dan te neutropenija 3. i 4. stupnja s medijanima vremena do oporavka od 8 i 14 dana. Nakon Zevalina kao konsolidacijske terapije nakon indukcije remisije prvom linijom liječenja medijani

vremena do oporavka bili su 20 i 35 dana za trombocitopeniju 3., odnosno 4. stupnja te 20 i 28 dana za neutropeniju 3., odnosno 4. stupnja.

- Infekcije i infestacije
 - Podaci dobiveni na 349 bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim, folikularnim limfomom ili transformiranim ne-Hodgkinovim limfomom niskog stupnja ispitivanih u pet studija: Tijekom prvih 13 tjedana nakon liječenja Zevalinom bolesnici su infekcije razvijali vrlo često. a infekcije 3. i 4. stupnja prijavljivane su često. Tijekom razdoblja praćenja infekcije 3. stupnja su bile česte, a one 4. stupnja manje česte.
 - Podaci dobiveni ispitivanjem 204 bolesnika koji su primali Zevalin kao konsolidacijsku terapiju nakon indukcije remisije prvom linijom terapije: Infekcije su se primjećivale vrlo često.

Infekcije mogu biti bakterijske, gljivične i virusne, uključujući reaktivaciju latentnih virusa.

- Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
Primljena su izvješća o ekstrapacijama s posljedičnim reakcijama na mjestu infuzije, uključujući, primjerice, dermatitis na mjestu infuzije, deskvamaciju na mjestu infuzije i vrijed na mjestu infuzije.
Zračenje povezano sa Zevalinom može izazvati oštećenje tkiva oko limfoma i komplikacije zbog oticanja limfoma.
- Poremećaji imunološkog sustava
Podaci dobiveni na 349 bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim, folikularnim limfomom ili transformiranim ne-Hodgkinovim limfomom niskog stupnja ispitivanih u pet studija. Nakon primjene Zevalina često se primjećuju reakcije preosjetljivosti. Teške reakcije preosjetljivosti (3. ili 4. stupnja), uključujući anafilaksiju, pojavljuju se u manje od 1 % bolesnika (vidjeti također dio "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi").
- Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)
 - Sekundarne zloćudne bolesti

Refraktorni ili recidivirajući NHL:

Mijelodisplastični sindrom (MDS) / akutna mijeloična leukemija (AML) zabilježeni su u 11 od 211 bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim NHL-om koji su primali Zevalin u četiri ispitivanja.

Konsolidacijska terapija:

U konačnoj analizi, provedenoj nakon otprilike 7,5 godina ispitivanja u kojem su ispitivane djelotvornost i sigurnost konsolidacijske terapije Zevalinom u bolesnika s uznapredovalim folikularnim limfomom koji su odgovorili na prvu liniju kemoterapije (ispitivanje 4, dio 5.1), od 204 bolesnika koji su nakon prve linije kemoterapije primali Zevalin radioaktivno označen izotopom [⁹⁰Y], njih 26 (12,7%) u skupini koja je primala Zevalin razvilo je drugu primarnu zloćudnu bolest u usporedbi s 14 bolesnika (6,8%) u kontrolnoj skupini. Nakon liječenja Zevalinom u 7 bolesnika (3,4%, 7/204) dijagnosticiran je mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija u usporedbi s 1 bolesnikom (0,5%, 1/205) u kontrolnoj skupini, s medijanom praćenja od 7,3 godine. U skupini koja je primala Zevalin, zbog druge primarne zloćudne bolesti umrlo je 8 bolesnika (3,9%) u usporedbi s 3 bolesnika (1,5%) iz kontrolne skupine. Zbog mijelodisplastičnog sindroma/akutne mijeloične leukemije, u skupini koja je primala Zevalin umrlo je 5 bolesnika (2,5%), dok u kontrolnoj skupini nije bilo smrtnih slučajeva.

Rizik od razvoja sekundarne mijelodisplazije ili leukemije nakon terapije alkilirajućim agensima dobro je poznat.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima primijenjene su doze do 19,2 MBq/kg Zevalina. Primijećena je očekivana hematološka toksičnost, uključujući i one 3. ili 4. stupnja. Bolesnici su se od navedenog oporavili, a predoziranja nisu bila povezana s ozbiljnim ili smrtnih ishodima.

Ne postoji nijedan poznat specifični protulijek za predoziranje Zevalinom radioaktivno označenim izotopom [⁹⁰Y]. Liječenje se sastoji od prekida primjene Zevalina i potporne terapije, koja može uključivati čimbenike rasta. Ako su dostupne, radi liječenja hematološke toksičnosti mora se primijeniti potporna terapija autolognim matičnim stanicama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: različiti terapijski radiofarmaceutici, ATK oznaka: V10XX02

Mehanizam djelovanja

Ibritumomab tiuksetan rekombinantno je mišje IgG₁ kapa-monoklonsko protutijelo specifično za B-stanični antigen CD20. Ibritumomab tiuksetan cilja antigen CD20 koji se nalazi na površini zloćudnih i normalnih B-limfocita. Tijekom sazrijevanja B-stanica CD20 najprije se izražava u srednjoj fazi B-limfoblasta (prekursora B-stanica), a gubi se u završnoj fazi sazrijevanja B-stanica u plazma stanice. Ne odbacuje se s površine stanice i ne internalizira nakon vezivanja protutijela.

Ibritumomab tiuksetan radioaktivno označen izotopom [⁹⁰Y] veže se specifično za B-stanice koje izražavaju CD20, uključujući zloćudne stanice. Izotop itrij-90 čisti je β-emiter i ima prosječnu duljinu putanje od 5 mm. Zbog toga ima sposobnost uništavanja i ciljanih i susjednih stanica.

Konjugirano protutijelo ima prividnu konstantu afiniteta za antigen CD20 od približno 17 nM. Obrazac vezanja vrlo je ograničen, bez križne reaktivnosti na druge leukocite ili druge vrste ljudskog tkiva.

Prethodno liječenje rituksimabom nužno je radi uklanjanja cirkulirajućih B-stanica, što ibritumomab tiuksetanu [⁹⁰Y] omogućuje specifičnije zračenje B-stanica limfoma. Rituksimab se primjenjuje u smanjenoj dozi u usporedbi s odobrenom monoterapijom.

Farmakodinamički učinci

Liječenje Zevalinom radioaktivno označenim izotopom [⁹⁰Y] dovodi i do smanjenja broja normalnih CD20+ B-stanica. Farmakodinamičkom analizom utvrđeno je da je to privremeni učinak jer je oporavak normalnih B-stanica počeo u roku od 6 mjeseci, a medijani broja B-stanica bili su u normalnom rasponu u roku od 9 mjeseci nakon liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost terapijskog režima Zevalina procijenjene su dvama multicentričnim ispitivanjima u kojima je sudjelovalo ukupno 197 ispitanika. Zevalin je primijenjen po prethodno navedenom protokolu (vidjeti dio 4.2). Djelotvornost i sigurnost varijante protokola u kojem se upotrebljava smanjena doza ibritumomab tiuksetana [⁹⁰Y] dodatno su utvrđene trećim ispitivanjem u kojem je sudjelovalo ukupno 30 bolesnika s blagom trombocitopenijom (broj trombocita u rasponu od 100 000 do 149 000 stanica/mm³).

Ispitivanje 1 bilo je ispitivanje na jednoj skupini od 54 bolesnika s recidivirajućim folikularnim limfomom refraktornim na liječenje rituksimabom. Bolesnici su smatrani refraktornima ako im zadnje

prethodno liječenje rituksimabom nije dovelo do potpunog ili djelomičnog odgovora ili ako je vrijeme do napredovanja bolesti (TTP) bilo manje od 6 mjeseci. Primarni ishod ispitivanja vezan uz djelotvornost bila je ukupna stopa odgovora (ORR) na temelju IWRC kriterija (*eng. International Workshop Response Criteria*). Sekundarni ishodi vezani uz djelotvornost obuhvaćali su vrijeme do napredovanja bolesti (TTP) i trajanje odgovora (DR). U sekundarnoj analizi kojom su uspoređeni objektivni odgovor na liječenje Zevalinom s odgovorom na zadnje liječenje rituksimabom, medijan trajanja odgovora bio je 6 nasuprot 4 mjeseca. Podaci o djelotvornosti dobiveni tim ispitivanjem sažeti su u tablici 1.

Ispitivanje 2 bilo je randomizirano, kontrolirano, multicentrično ispitivanje radi usporedbe terapijskog protokola Zevalina i liječenja rituksimabom. Ispitivanje je provedeno na 143 bolesnika koji prethodno nisu primali rituksimab s recidivirajućim ili refraktornim niskostupanjskim ili folikularnim ne-Hodgkinovim limfomom (NHL-om) ili transformiranim B-staničnim NHL-om. Terapijski protokol Zevalina ukupno je primalo 73 bolesnika, a 70 bolesnika primalo je rituksimab u obliku intravenske infuzije u dozi od 375 mg/m² jedanput tjedno tijekom 4 tjedna. Primarni ishod ispitivanja vezan uz djelotvornost bilo je utvrditi ORR na temelju IWRC kriterija (vidjeti tablicu 2). ORR je bio značajno viši (80 % nasuprot 56 %, uz p = 0,002) u bolesnika liječenim terapijskim režimom Zevalina. Sekundarni ishodi, trajanje odgovora i vrijeme do napredovanja bolesti, nisu se značajno razlikovali između dviju terapijskih skupina.

Tablica 2. Sažetak podataka o djelotvornosti dobivenih u ispitivanjima na bolesnicima s recidivirajućim/refraktornim niskostupanjskim ili folikularnim ne-Hodgkinovim limfomom (NHL-om) ili transformiranim B-staničnim NHL-om

	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
	Terapijski protokol Zevalina N = 54	Terapijski protokol Zevalina N = 73	Rituksimab N = 70	
Ukupna stopa odgovora (%)	74	80	56	
Stopa potpunog odgovora (%)	15	30	16	
Stopa CRu-a ² (%)	0	4	4	
Medijan DR-a ^{3,4} (mjeseci) [raspon ⁵]	6,4 [0,5 – 24,9+]	13,9 [1,0 – 30,1+]	11,8 [1,2 – 24,5]	
Medijan TTP-a ^{3,6} (mjeseci) [raspon ⁵]	6,8 [1,1 – 25,9+]	11,2 [0,8 – 31,5+]	10,1 [0,7 – 26,1]	

¹IWRC: kriteriji odgovora međunarodne radionice

²CRu: nepotvrđeni potpuni odgovor

³Procijenjeno na temelju opaženog raspona.

⁴Trajanje odgovora: razdoblje od početka odgovora do napredovanja bolesti.

⁵"+" označava odgovor koji još traje.

⁶Vrijeme do napredovanja bolesti: razdoblje od prve infuzije do napredovanja bolesti.

Ispitivanje 3 bilo je ispitivanje na jednoj skupini od 30 bolesnika s recidivirajućim/refraktornim, folikularnim ili transformiranim B-NHL-om niskog stupnja s blagom trombocitopenijom (broj trombocita u rasponu od 100 000 do 149 000 stanica/mm³). Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici kojima je limfom zahvatio ≥ 25 % koštane srži i/ili s narušenom rezervom koštane srži. Smatralo se da bolesnici imaju narušenu rezervu koštane srži ako su imali nešto od sljedećeg: prethodnu mijeloablativnu terapiju s potpornim liječenjem matičnim stanicama, prethodno vanjsko zračenje na > 25 % aktivne koštane srži, broj trombocita < 100 000 stanica/mm³ ili broj neutrofila

< 1500 stanica/mm³. U ovom ispitivanju koristio se modificirani terapijski protokol Zevalina s manjom aktivnošću [⁹⁰Y]-Zevalina po tjelesnoj težini (11 MBq/kg). Primijećeni su objektivni, dugi klinički odgovori [ORR od 67 % (95% CI: 48%-85 %), medijan DR-a 11,8 mjeseci (raspon: 4-17 mjeseci)], s posljedičnom većom incidencijom hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.8) nego u ispitivanjima 1 i 2.

Ispitivanjem 4 ispitivale su se djelotvornost i sigurnost konsolidacijske terapije Zevalinom u bolesnika s uznapredovalim folikularnim limfomom koji su odgovorili na prvu liniju kemoterapije. Glavni kriteriji za uključivanje bili su:

CD20+ folikularni limfom 1. ili 2. stupnja, stadij III ili IV u trenutku dijagnoze, uredna krvna slika, zahvaćeno < 25 % koštane srži, dob ≥ 18 godina te potpuni odgovor (CR/CRu) ili djelomični odgovor (PR) nakon prve linije kemoterapije utvrđen fizikalnim pregledom, CT-om i biopsijom koštane srži. Nakon dovršetka indukcijske terapije bolesnici su randomizirani ili u skupinu koja je primala Zevalin (250 mg/m² rituksimaba na dan -7 i na dan 0 pa Zevalin od 15 MBq/kg tjelesne težine na dan 0 uz maksimalnu dozu od 1200 MBq [n = 208]) ili skupinu koja nije primala dodatnu terapiju (kontrolnu skupinu, n = 206). Indukcijski protokoli uključivali su CVP (n = 106), CHOP (i slične, n = 188), kombinacije fludarabina (n = 22), klorambucil (n = 39) te kombinacije kemoterapije s rituksimabom (n = 59). Medijan preživljenja bez napredovanja bolesti (PFS, engl. *progression free survival*) izračunat je za medijan praćenja od 2,9 godina. PFS se povećao s 13,5 mjeseci (u kontrolnoj skupini) na 37 mjeseci (Zevalin, p < 0,0001; HR 0,465). Za podskupine bolesnika s PR-om ili CR-om nakon indukcijske terapije, medijan PFS-a bio je 6,3 nasuprot 29,7 mjeseci (p < 0,0001; HR 0,304), odnosno 29,9 nasuprot 54,6 mjeseci (p = 0,015, HR 0,613). Nakon Zevalina kao konsolidacijske terapije 77 % bolesnika s PR-om nakon indukcijske terapije postiglo je CR. Bolesnici čiji se odgovor nakon Zevalina promijenio iz PR-a u CR pokazali su značajno duži medijan PFS-a (986 dana) u usporedbi s onima koji su ostali u PR (medijan PFS-a 460 dana, p = 0,0004). Ukupno, 87% bolesnika bilo je u CR(u), odnosno 76 % u CR, a 11 % u CRu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U bolesnika kojima se davala intravenska infuzija rituksimaba u dozi od 250 mg/m² praćena intravenskim injekcijama od 15 MBq/kg Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y] medijan efektivnog poluvijeka ibritumomab tiuksetana [⁹⁰Y] u serumu iznosio je 28 sati.

Budući da ⁹⁰Y stvara stabilan kompleks s ibritumomab tiuksetanom, biološka distribucija radioaktivnog biljega prati biološku distribuciju protutijela. Zračenje emitiranim beta-česticama iz ⁹⁰Y događa se u polumjeru od 5 mm oko izotopa.

U kliničkim ispitivanjima Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y] nakon početnog liječenja rituksimabom stvara značajne doze zračenja na testisima. Doza zračenja jajnika nije utvrđena. Postoji potencijalni rizik da bi Zevalin radioaktivno označen izotopom [⁹⁰Y] nakon prethodnog liječenja rituksimabom mogao djelovati toksično na muške i ženske spolne žlijezde (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni iz ispitivanja toksičnosti jedne i ponovljenih doza ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Prema procjenama doza zračenja za ljude izvedenim iz ispitivanja biološke raspodjele [⁹⁰Y]-radioaktivno označenog ili [¹¹¹In]-radioaktivno označenog ibritumomab tiuksetana na miševima predviđeno je prihvatljivo zračenje normalnog ljudskog tkiva s ograničenim razinama zračenja kostura i koštane srži. Vezni kelat tiuksetan tvori stabilan kompleks s radioizotopima itrij-90 i indij-111 te se očekuje samo zanemarivo raspadanje zbog radiolize.

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza neradioaktivnog spoja u makaki majmunima ne pokazuju nikakve druge rizike osim očekivane deplecije broja B-stanica prouzročene ibritumomab

tiuksetanom primijenjenog samostalno ili u kombinaciji s rituksimabom. Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu provedena.

Ispitivanja mutagenog i kancerogenog potencijala Zevalina nisu provedena. Zbog izloženosti ionizirajućem zračenju od radioizotopa za označavanje potrebno je uzeti u obzir rizik od mutagenih i kancerogenih učinaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Bočica ibritumomab tiuksetana:

natrijev klorid
voda za injekcije

Bočica natrijevog acetata:

natrijev acetat
voda za injekcije

Bočica pufera za pripremu formulacije:

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
otopina humanog albumina
kloridna kiselina, razrijeđena (za podešavanje pH)
pentetična kiselina
kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 12.

Između Zevalina i setova za infuziju nisu primijećene nikakve inkompatibilnosti.

6.3 Rok valjanosti

66 mjeseci.

Nakon radioaktivnog označavanja preporučuje se trenutna primjena. Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 8 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C uz zaštitu od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvanje radiofarmaceutika mora biti sukladno nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Za uvjete čuvanja radioaktivno označenog lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Zevalin se isporučuje kao set za pripravu ibritumomab tiuksetana označenog radioaktivnim izotopom itrij-90 (^{90}Y).

Zevalin sadrži po 1 od sljedećeg:

Bočica ibritumomab tiuksetana: staklena bočica tipa I s gumenim čepom (od bromobutila obloženog teflonom) koja sadrži 2 ml otopine.

Bočica natrijevog acetata: staklena bočica tipa I s gumenim čepom (od bromobutila obloženog teflonom) koja sadrži 2 ml otopine.

Bočica pufera za pripremu formulacije: staklena bočica tipa I s gumenim čepom (od bromobutila obloženog teflonom) koja sadrži 10 ml otopine.

Bočica za reakciju: staklena bočica tipa I s gumenim čepom (od bromobutila obloženog teflonom).

Pakiranje sadrži 1 set.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opća upozorenja

Radiofarmaceutike smiju preuzimati, upotrebljavati i primjenjivati samo ovlaštene osobe u za to određenom kliničkom okruženju. Preuzimanje, čuvanje, upotreba, prijevoz i zbrinjavanje radiofarmaceutika podliježe propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležne službene organizacije.

Radiofarmaceutike treba pripremati na način koji ispunjava i zahtjeve radiološke sigurnosti i zahtjeve farmaceutske kakvoće. Potrebno je provesti aseptičke mjere opreza.

Sadržaj seta namijenjen je samo za pripravu ibritumomab tiuksetana označenog radioaktivnim izotopom itrij-90 i ne smije se primjenjivati izravno bolesniku bez prethodnog postupka pripreme.

Za uputu o pripravi lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

U slučaju da se u bilo kojem trenutku tijekom priprave ovog lijeka posumnja u neoštećenost spremnika, lijek se ne smije upotrijebiti.

Postupke primjene treba provoditi tako da se rizik od kontaminacije lijeka te ozračivanja osoba koje postupak provode svede na najmanju moguću mjeru. Obavezna je odgovarajuća zaštitna oprema.

Sadržaj seta prije priprave nije radioaktivan. Međutim, kad se doda itrij-90, potrebno je provoditi odgovarajuću zaštitu s obzirom na gotovi pripravak.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima. Kontaminirani materijali moraju se zbrinuti kao radioaktivni materijal putem ovlaštenih ustanova.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ceft Biopharma s.r.o.
Trtinova 260/1
Čakovice, 196 00 Praha 9
Češka Republika

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/264/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2004.

Datum posljednje obnove: 16. siječnja 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMetriJA

Itrij-90 raspada se emisijom visokoenergetskih beta-čestica uz fizikalni poluživot od 64,1 sat (2,67 dana). Proizvod radioaktivnog raspada stabilni je cirkonij-90. Duljina puta beta-čestica (χ_{90}) koje emitira itrij-90 iznosi 5 mm.

Analize procijenjene apsorbirane doze zračenja provedene su pomoću kvantitativnog snimanja Zevalina radioaktivno označenog izotopom [^{111}In] gama-emiterom, uzimanja uzoraka krvi i softverskog programa MIRDose3. Doza Zevalina radioaktivno označenog izotopom [^{111}In] za snimanje uvijek se davala neposredno nakon infuzije rituksimabom u dozi od 250 mg/m² radi smanjenja broja perifernih CD20+ stanica i optimizacije biološke raspodjele. Nakon primjene Zevalina radioaktivno označenog izotopom [^{111}In] napravljene su snimke cijelog tijela u najviše osam vremenskih točaka, sprijeda i straga. Uzorci krvi, pomoću kojih su se izračunavala vremena eliminacije za crvenu koštanu srž, uzimani su u najviše osam vremenskih točaka.

Na temelju dozimetrijskih ispitivanja Zevalina radioaktivno označenog izotopom [^{111}In] procijenjena dozimetrija zračenja za pojedinačne organe nakon primjene Zevalina radioaktivno označenog izotopom [^{90}Y] pri djelovanju doza od 15 MBq/kg i 11 MBq/kg izračunata je na temelju medicinske interne dozimetrije zračenja (MIRD-a) (tablica 3). Procijenjene doze apsorbiranog zračenja u normalnim organima bile su znatno niže od utvrđenih gornjih granica neškodljivosti. Iz dozimetrijskih rezultata pojedinačnih bolesnika nije se mogla predvidjeti toksičnost Zevalina radioaktivno označenog izotopom [^{90}Y].

Tablica 3:
procijenjene apsorbirane doze zračenja od [⁹⁰Y]-Zevalina

Organ	[⁹⁰ Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Medijan	Raspon
Slezena ¹	9,4	1,8 – 20,0
Jetra ¹	4,8	2,9 – 8,1
Stijenka donjeg dijela debelog crijeva ¹	4,7	3,1 – 8,2
Stijenka gornjeg dijela debelog crijeva ¹	3,6	2,0 – 6,7
Stijenka srca ¹	2,9	1,5 – 3,2
Pluća ¹	2,0	1,2 – 3,4
Testisi ¹	1,5	1,0 – 4,3
Tanko crijevo ¹	1,4	0,8 – 2,1
Crvena koštana srž ²	1,3	0,6 – 1,8
Stijenka mokraćnog mjehura ³	0,9	0,7 – 1,3
Površine kosti ²	0,9	0,5 – 1,2
Jajnici ³	0,4	0,3 – 0,5
Maternica ³	0,4	0,3 – 0,5
Nadbubrežne žlijezde ³	0,3	0,2 – 0,5
Mozak ³	0,3	0,2 – 0,5
Dojke ³	0,3	0,2 – 0,5
Stijenka žučnog mjehura ³	0,3	0,2 – 0,5
Mišić ³	0,3	0,2 – 0,5
Gušterača ³	0,3	0,2 – 0,5
Koža ³	0,3	0,2 – 0,5
Želudac ³	0,3	0,2 – 0,5
Timus ³	0,3	0,2 – 0,5
Štitnjača ³	0,3	0,2 – 0,5
Bubrezi ¹	0,1	0,0 – 0,3
Cijelo tijelo ³	0,5	0,4 – 0,7

¹ Područje organa od interesa

² Područje sakralne kralježnice od interesa

³ Područje cijelog tijela od interesa

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Prije početka postupka pripreve temeljito pročitajte sve upute.

Mora se primijeniti odgovarajuća aseptička tehnika i mjere opreza za rukovanje radioaktivnim materijalima.

Tijekom pripreve i utvrđivanja radiokemijske čistoće Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y] potrebno je koristiti vodootporne rukavice.

Budući da primjena radiofarmaceutika u drugih osoba stvara rizik od vanjskog zračenja ili kontaminacije od prolijevanja mokraće, povraćanja itd., potrebno je poduzeti mjere opreza za zaštitu od zračenja sukladno lokalnim propisima.

Svojstva izotopa itrij-90

- Preporučuju se sljedeća minimalna svojstva izotopa itrij-90:

Koncentracija radioaktivnosti u trenutku primjene	1,67 do 3,34 GBq/ml
Ukupna izdvojiva aktivnost za primjenu u trenutku uporabe	≥ 1,48 GBq, što odgovara otopini od 0,44 ml do 0,89 ml izotopa itrij-90
Koncentracija HCl	0,035 – 0,045 M
Identifikacija klorida	Pozitivno
Identifikacija itrija	Pozitivno
Radiokemijska čistoća otopine itrij-90 klorida	≥ 95 % slobodnog ionskog izotopa itrij-90
Bakterijski endotoksini	≤ 150 EU/ml
Sterilnost	Nema rasta
Sadržaj radionuklidne čistoće izotopa stroncij-90	≤ 0,74 MBq izotopa stroncij-90 / 37 GBq izotopa itrij-90
Onečišćenje metalima	
Ukupno metala*	≤ 50 ppm
Pojedinačni metali*	≤ 10 ppm za svaki

* Metale koje valja uključiti potrebno je temeljiti na konkretnom proizvodnom procesu. Kontrolu tih metala potrebno je postići validacijom procesa ili testom otpuštanja.

- Dodatna testiranja koja bi mogla biti potrebna radi procjene prikladnosti:

Nečistoće specifične za proces:

Ukupni organski ugljik (npr. organski kelatori)	Ispod granice kvantifikacije*
Procesni ostaci (npr. amonijak, nitrat)	Ispod granice kvantifikacije*
Ukupne alfa-nečistoće	Ispod granice kvantifikacije*
Ukupne beta-nečistoće (koje nisu stroncij-90)	Ispod granice kvantifikacije*
Ukupne gama-nečistoće	Ispod granice kvantifikacije*

* Potrebno je uključiti kao test otpuštanja ili kontrolirati validacijom procesa ako se nalazi iznad granice kvantifikacije.

Upute za radioaktivno označavanje Zevalina izotopom itrij-90:

Za pripremu Zevalina radioaktivno označenog izotopom [⁹⁰Y] mora se koristiti sterilan, apirogeni itrij-90 klorid gore navedene kakvoće.

Prije radioaktivnog označavanja u hladnjaku ohlađeni set Zevalina zagrijte na sobnu temperaturu od 25 °C.

Očistite gumene čepove svih bočica iz hladnog seta i bočice itrij-90 klorida pomoću odgovarajuće vate natopljene alkoholom pa pustite da se osuše.

Bočicu za reakciju iz hladnog seta stavite u odgovarajući štitnik za raspodjelu (od plastike obložene olovom).

1. korak: prenesite otopinu natrijevog acetata u bočicu za reakciju

Pomoću sterilne štrcaljke volumena 1 ml prenesite otopinu natrijevog acetata u bočicu za reakciju. Volumen otopine natrijevog acetata koji se dodaje ekvivalentan je volumenu itrij-90 klorida koji se prenosi u 2. koraku pomnoženom s 1,2.

2. korak: prenesite itrij-90 klorid u bočicu za reakciju

Pomoću sterilne štrcaljke volumena 1 ml aseptičkom tehnikom prenesite 1500 MBq itrij-90 klorida u bočicu za reakciju koja sadrži otopinu natrijevog acetata prenesenu u 1. koraku. Pomiješajte tako da ovlažite cijelu unutarnju površinu bočice za reakciju. Miješajte izvrtanjem preokrećući spremnik, pri čemu valja izbjegavati pjenjenje ili potresanje otopine.

3. korak: prenesite otopinu ibritumomab tiuksetana u bočicu za reakciju

Pomoću sterilne štrcaljke volumena od 2 do 3 ml prenesite 1,3 ml otopine ibritumomab tiuksetana u bočicu za reakciju. Potpuno pomiješajte tako da ovlažite cijelu unutarnju površinu bočice za reakciju. Miješajte izvrtanjem preokrećući spremnik, pri čemu valja izbjegavati pjenjenje ili potresanje otopine.

Inkubirajte otopinu itrij-90 klorida/acetata/ibritumomab tiuksetana na sobnoj temperaturi pet minuta. Vrijeme označavanja dulje od šest ili kraće od četiri minute dovest će do neadekvatne inkorporacije radioaktivnog izotopa.

4. korak: dodajte pufer za pripremu formulacije u bočicu za reakciju

Pomoću štrcaljke volumena 10 ml s iglom velikog promjera (18-20 G) izvucite toliko pufera za pripremu formulacije da postignete ukupni kombinirani volumen od 10 ml.

Nakon 5 minuta inkubacije iz bočice za reakciju izvucite volumen zraka jednak volumenu pufera za pripremu formulacije koji ćete dodati kako bi se normalizirao tlak pa odmah zatim oprezno dodajte pufer za pripremu formulacije niz stijenku bočice za reakciju da biste prekinuli inkubaciju. Nemojte pjeniti, tresti ili potresati smjesu.

5. korak: testirajte specifičnu radioaktivnost otopine [⁹⁰Y]-radioaktivno označenog Zevalina

Radioaktivno označeni preparat radiokemijski je čist dok god je u monoklonsko protutijelo inkorporirano više od 95 % izotopa itrij-90.

Prije primjene bolesniku, mora se provjeriti postotak radioinkorporacije pripremljenog [⁹⁰Y]-radioaktivno označenog Zevalina u skladu s postupkom opisanim u nastavku.

Oprez: doza za bolesnika ne smije premašivati 1200 MBq.

Upute za određivanje postotka radioinkorporacije

Test radioinkorporacije za radiokemijsku čistoću provodi se brzom tankoslojnom kromatografijom (ITLC-om), a valja ga provesti u skladu sa sljedećim postupkom.

Potrebni materijali koji se ne isporučuju u setu Zevalina:

- komora za razvijanje za kromatografiju
- mobilna faza: otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %), bez bakteriostatika
- trakice za ITLC (npr. TEC-kontrolne kromatografske trakice za ITLC koje proizvodi Biodex, Shirley, New York, SAD, šifra proizvoda 150-772, odnosno ekvivalentne, dimenzija: približno 0,5-1 cm x 6 cm)
- bočice za scintilaciju
- tekući scintilacijski koktel (primjerice, Ultima Gold, kataloški br. 6013329, koji proizvodi Packard Instruments, SAD, ili ekvivalentan)

Postupak testiranja:

- 1.) Dodajte približno 0,8 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) u komoru za razvijanje pazeći da tekućina ne dodiruje oznaku početka od 1,4 cm na trakici za ITCL.
- 2.) Pomoću inzulinske štrcaljke volumena 1 ml s iglom od 25-26 G ispustite kap (7-10 μ l) [^{90}Y]-radioaktivno označenog Zevalina na trakicu za ITLC na njezinu početku. Jednu po jednu, nakapajte tri trakice i provedite ITLC. Prije primjene Zevalina radioaktivno označenog izotopom [^{90}Y] na trakice za ITLC možda će ga biti potrebno razrijediti (u omjeru 1:100).
- 3.) Postavite trakicu za ITLC u komoru za razvijanje pa pustite da fronta otapala prijeđe preko oznake od 5,4 m.
- 4.) Izvadite trakicu za ITLC pa je prerežite na pola po reznoj crti od 3,5 cm. Polovice stavite u zasebne scintilacijske bočice u koje se mora dodati 5 ml LCS koktela (npr. Ultima Gold, kataloški br. 6013329, koji proizvodi Packard Instruments, SAD, ili ekvivalentan). Brojite svaku bočicu u beta-brojaču ili odgovarajućem brojaču jednu minutu (CPM) pa zabilježite neto vrijednosti, korigirane za pozadinu.
- 5.) Prosječnu radiokemijsku čistoću (RCP) izračunajte na sljedeći način:
- 6.) Prosječni % RCP =
$$\frac{\text{neto CPM donje polovice} \times 100}{\text{neto CPM gornje polovice} + \text{neto CPM donje polovice}}$$
- 7.) Ako je prosječna radiokemijska čistoća manja od 95 %, preparat se ne smije primijeniti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

CIS bio international
RN 306- Saclay
B.P. 32
91192 GIF SUR YVETTE CEDEX
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja se obvezuje provoditi ispitivanja i dodatne aktivnosti predviđene Farmakovigilancijskim planom, kako je dogovoreno verzijom 1.1 Plana upravljanja rizicima (RMP) prikazanoj u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III

OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

1. NAZIV LIJEKA

Zevalin 1,6 mg/ml set za pripremu radiofarmaceutika za infuziju
ibritumomab tiuksetan [⁹⁰Y]

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 3,2 mg ibritumomab tiuksetana* koji treba razrijediti u 2 ml otopine (1,6 mg po ml).

*Mišje IgG₁ monoklonsko protutijelo proizvedeno tehnologijom DNK u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (CHO) i konjugirano kelirajućim agensom MX-DTPA.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Bočica ibritumomab tiuksetana:

natrijev klorid
voda za injekcije

Bočica natrijevog acetata:

natrijev acetat
voda za injekcije

Bočica pufera za pripremu formulacije:

otopina humanog albumina
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
natrijev hidroksid
kalijev dihidrogenfosfat
kalijev klorid
pentetična kiselina
kloridna kiselina, razrijeđena
voda za injekcije

Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Set za pripremu radiofarmaceutika za infuziju.

Jedna bočica ibritumomab tiuksetana.

2 ml otopine natrijevog acetata

10 ml pufera za pripremu formulacije

Prazna bočica za reakciju (10 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Lijek smije primijeniti samo ovlašteno osoblje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon radioaktivnog označavanja preporučuje se trenutna primjena. Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 8 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C uz zaštitu od svjetlosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima. Kontaminirani materijali moraju se zbrinuti kao radioaktivni materijal putem ovlaštenih ustanova.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ceft Biopharma s.r.o.
Trtinova 260/1
Čakovice, 196 00 Praha 9
Češka Republika

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/264/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA OTOPINE IBRITUMOMAB TIUKSETANA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zevalin 1,6 mg/ml set za pripravu radiofarmaceutika
Otopina ibritumomab tiuksetana
Za infuziju u venu, nakon pripreme.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3,2 mg/2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA NATRIJEVOG ACETATA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zevalin 1,6 mg/ml set za pripravu radiofarmaceutika
Otopina natrijevog acetata
Za infuziju u venu, nakon pripreme.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA OTOPINE PUFERA ZA PRIPREMU FORMULACIJE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zevalin 1,6 mg/ml set za pripravu radiofarmaceutika
Otopina pufera za pripremu formulacije
Za infuziju u venu, nakon pripreme.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 ml

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA ZA REAKCIJU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zevalin 1,6 mg/ml set za pripravu radiofarmaceutika
Bočica za reakciju
Za infuziju u venu, nakon pripreme.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Prazno

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

UPUTA O LIJEKU: INFORMACIJA ZA KORISNIKA

Zevalin 1,6 mg/ml set za pripremu radiofarmaceutika za infuziju ibritumomab tiuksetan [⁹⁰Y]

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zevalin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Zevalin
3. Kako primjenjivati Zevalin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zevalin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. ŠTO JE ZEVALIN I ZA ŠTO SE KORISTI

Ovaj lijek je radiofarmaceutik namijenjen samo za primjenu u terapiji.

Zevalin je set za pripremu djelatne tvari ibritumomab tiuksetana [⁹⁰Y], monoklonskog protutijela označenog radioaktivnom tvari itrij-90 (⁹⁰Y). Zevalin se veže za protein (CD20) na površini određenih leukocita (B-stanica) i uništava ih zračenjem.

Zevalin se koristi za liječenje bolesnika koji boluju od specifičnih podgrupa B-staničnog ne-Hodgkinovog limfoma (CD20+ indolentnog ili transformiranog B-staničnog NHL-a) ako prethodno liječenje rituksimabom, još jednim monoklonskim protutijelom, nije djelovalo ili je prestalo djelovati (refraktorna ili recidivirajuća bolest).

Zevalin se koristi i u prethodno neliječnih bolesnika s folikularnim limfomom. Koristi se kao **konsolidacijska** terapija radi pospješivanja smanjenja broja stanica limfoma (remisije) postignutog početnim kemoterapijskim režimom.

Primjena Zevalina uključuje izlaganje malim količinama radioaktivnosti. Vaš liječnik i liječnik nuklearne medicine smatraju da klinička korist koju ćete imati od postupka primjene radiofarmaceutika nadilazi rizik od izlaganja zračenju.

2. ŠTO MORATE ZNATI PRIJE NEGO POČNETE PRIMATI ZEVALIN

Ne smijete primati Zevalin:

- ako ste **alergični** (preosjetljivi) na nešto od sljedećega:
 - ibritumomab tiuksetan, itrijev klorid ili bilo koji drugi sastojak Zevalina (naveden u dijelu 6 "Što sadrži Zevalin")
 - rituksimab ili druge proteine dobivene iz miševa
- ako ste trudni ili dojite (pogledajte i dio "Trudnoća i dojenje").

Budite posebno oprezni sa Zevalinom

U sljedećim se slučajevima Zevalin ne preporučuje jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu utvrđene:

- ako je više od četvrtine Vaše koštane srži zahvaćeno zloćudnim abnormalnim stanicama
- ako ste primali vanjsko zračenje (vrstu radioterapije) na više od četvrtine koštane srži
- akoimate samo Zevalin, a broj trombocita u krvi Vam je manji od 100 000/mm³
- ako Vam je broj trombocita u krvi nakon kemoterapije manji od 150 000/mm³
- ako Vam je broj leukocita manji od 1500/mm³
- ako Vam je u prošlosti presađena koštana srž ili ste primali matične stanice krvi

Ako ste liječeni drugim proteinima prije liječenja Zevalinom (osobito onima dobivenim iz miševa), postoji veća vjerojatnost da ćete imati alergijsku reakciju. Stoga će Vas se možda morati testirati na posebna protutijela.

Zevalin se, k tome, ne preporučuje za primjenu na bolesnicima s ne-Hodgkinovim limfomom koji je zahvatio mozak i/ili leđnu moždinu jer takvi bolesnici nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Djeca

Primjena Zevalina ne preporučuje se kod djece mlađe od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu utvrđene.

Stariji bolesnici

Za bolesnike starije dobi (dobi od 65 ili više godina) dostupni su ograničeni podaci. Između tih i mlađih bolesnika nisu uočene nikakve ukupne razlike u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti.

Drugi lijekovi i Zevalin

Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Konkretno, liječnik će morati prekinuti liječenje čimbenicima rasta, kao što je filgrastim, u razdoblju od tri tjedna prije početka primjene Zevalina do dva tjedna nakon liječenja Zevalinom.

Ako Zevalin primite unutar 4 mjeseca nakon kemoterapije koja je sadržavala fludarabin, izloženi ste većem riziku od smanjenja broja krvnih stanica.

Ako se morate cijepiti nakon završetka liječenja, molimo obavijestite liječnika da ste primali Zevalin.

Trudnoća i dojenje

Zevalin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Prije početka liječenja liječnik će Vas testirati da bi isključio mogućnost trudnoće. Žene i muškarci u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja Zevalinom i godinu dana nakon prestanka liječenja.

Postoji potencijalni rizik da bi ionizirajuće zračenje Zevalina moglo naškoditi jajnicima ili testisima. Molimo upitajte liječnika kako bi to moglo utjecati na Vas, osobito ako u budućnosti planirate imati djecu.

Žene ne smiju dojiti tijekom liječenja i 12 mjeseci nakon liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zevalin može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima jer je omaglica česta nuspojava. Dok se ne uvjerite da je nemate, budite oprezni.

Zevalin sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži do 28 mg natrija po dozi, ovisno o koncentraciji radioaktivnosti. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

3. KAKO PRIMJENJIVATI ZEVALIN

Upotreba, rukovanje i zbrinjavanje radiofarmaceutskih lijekova podliježe strogim zakonima. Zevalin će se primjenjivati samo u posebno kontroliranim prostorima. Ovim lijekom rukovat će, i Vama

primjenjivati, samo osobe koje su uvježbane i stručno osposobljene za njegovu sigurnu primjenu. Posebnu pozornost obratit će sigurnoj primjeni ovog lijeka i opisivat će Vam postupke koje provode.

Doza Zevalina ovisi o Vašoj tjelesnoj težini, broju trombocita u krvi i namjeni primjene Zevalina (indikaciji). Maksimalna doza ne smije premašivati 1200 MBq ("megabekerela", jedinica za mjerenje radioaktivnosti).

Zevalin se primjenjuje s još jednim lijekom koji sadrži djelatnu tvar rituksimab.

Primit ćete ukupno 3 infuzije tijekom dva posjeta zdravstvenoj ustanovi u razmaku od 7 do 9 dana.

- Na dan 1 primit ćete jednu infuziju rituksimaba.
- Na dan 7, 8 ili 9 primit ćete jednu infuziju rituksimaba pa nedugo potom (unutar 4 sata) jednu infuziju Zevalina.

Preporučena doza je:

Za konsolidacijsku terapiju u bolesnika s folikularnim limfomom

- Uobičajena doza iznosi 15 MBq/kg tjelesne težine.

Za terapiju u bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim ne-Hodgkinovim limfomom koji ne odgovara na rituksimab

- Uobičajena doza iznosi 11 ili 15 MBq po kilogramu tjelesne težine, ovisno o broju trombocita u krvi.

Priprema Zevalina

Zevalin se ne primjenjuje izravno, već ga zdravstveni djelatnik najprije mora pripremiti. Set omogućuje vezanje protutijela ibritumomab tiuksetana s radioaktivnim izotopom itrij ⁹⁰Y (radioaktivno označavanje).

Kako se Zevalin daje

Zevalin se daje intravenskom infuzijom (infuzija u venu) koja obično traje oko 10 minuta.

Nakon primanja Zevalina

Količina zračenja kojoj se tijelo izlaže zbog Zevalina manja je od one kojoj se izlaže tijekom radioterapije. Većina radioaktivnosti će se raspasti u tijelu, ali će se manji dio eliminirati putem mokraće. Stoga tjedan dana nakon infuzije Zevalina nakon svakog mokrenja morate temeljito oprati ruke.

Nakon terapije liječnik će provoditi redovite krvne pretrage radi provjere broja trombocita i leukocita. Oni se obično smanjuju otprilike dva mjeseca nakon početka liječenja.

Ako Vas liječnik nakon liječenja Zevalinom namjerava liječiti nekim drugim protutijelom, morat ćete se testirati na posebna protutijela. Liječnik će Vam reći odnosi li se to na Vas.

Ako ste primili više Zevalina nego što ste trebali

Ako se pojave neki konkretni negativni učinci, liječnik će Vas prema potrebi liječiti. To može obuhvaćati prekid terapije Zevalinom i liječenje čimbenicima rasta ili vlastitim matičnim stanicama.

4. MOGUĆE NUSPOJAVE

Kao i svi lijekovi, Zevalin može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite simptome bilo kojeg od sljedećih poremećaja:

- **infekcija:** vrućica, zimica
- **trovanje krvi (sepsa):** vrućica i zimica, promjene mentalnog stanja, ubrzano disanje, ubrzani otkucaji srca, smanjena količina mokraće, sniženi krvni tlak, šok, problemi s krvarenjem ili zgrušavanjem
- **infekcije pluća (upala pluća):** otežano disanje
- **smanjenje broja krvnih stanica:** neuobičajene modrice, krvarenja nakon ozljede obilnija no obično, vrućica, pojačan umor ili gubitak daha
- **teške reakcije na sluznici,** koje se mogu dogoditi u razdoblju od nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon primjene Zevalina i/ili rituksimaba. Liječnik će odmah prekinuti liječenje.
- **ekstravazacija** (izlivanje infuzije u okolno tkivo): bol, osjećaj pečenja, bockanje ili neka druga reakcija na mjestu infuzije tijekom primjene. Liječnik će odmah prekinuti infuziju i nastaviti je putem neke druge vene.
- **alergijske reakcije (preosjetljivost) / infuzijske reakcije:** simptomi alergijskih/infuzijskih reakcija mogu biti reakcije na koži, otežano disanje, oticanje, svrbež, crvenilo uz osjećaj vrućine, zimica, omaglica (kao potencijalni znak sniženog krvnog tlaka). Ovisno o vrsti/težini reakcije, liječnik će odlučiti je li liječenje potrebno odmah prekinuti.

Nuspojave označene zvjezdicom (*) u nekim su slučajevima, bilo u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet, dovele do smrtnih ishoda.

Nuspojave označene dvjema zvjezdicama (**) primijećene su dodatno tijekom konsolidacijske terapije.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjenje broja trombocita, leukocita i eritrocita (*trombocitopenija, leukocitopenija, neutropenija, anemija*)*
- mučnina (*nauzeja*)
- slabost, vrućica, zimica (*tresavica*)
- infekcija*
- umor**
- crvene točkice pod kožom (*petehije*)**

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- trovanje krvi (*sepsa*)*, infekcija pluća (*upala pluća*)*, infekcije mokraćnog sustava, gljivične infekcije usta, kao što je soor (*oralna kandidijaza*)
- druge maligne bolesti vezane uz krv (*mijelodisplastični sindrom (MDS) / akutna mijeloična leukemija (AML)*)*.***, tumorska bol
- vrućica sa smanjenjem broja specifičnih bijelih krvnih stanica (*febrilna neutropenija*), smanjenje broja svih krvnih stanica (*pancitopenija*)*, smanjenje broja limfocita (*limfocitopenija*)
- alergijske reakcije (*preosjetljivost*)
- izrazito smanjenje teka (*anoreksija*)
- osjećaj tjeskobe (*anksioznost*), poremećaji sna (*nesanica*)
- omaglica, glavobolja
- krvarenje zbog smanjenja broja trombocita*,
- kašalj, curenje nosa
- povraćanje, bolovi u trbuhu (*abdomenu*), proljev, loša probava, nadraženosť grla, zatvor
- osip, svrbež (*pruritus*)
- bolovi u zglobovima (*artralgija*), tupi bolovi u mišićima (*mialgija*), bolovi u leđima, bolovi u vratu
- bol, simptomi slični gripi, opće loše stanje (*malaksalost*), oticanje izazvano nakupljanjem tekućine u rukama, nogama i drugim tkivima (*periferni edem*), pojačano znojenje
- povišeni krvni tlak (*hipertenzija*)**
- sniženi krvni tlak (*hipotenzija*)**
- izostanak mjesečnice (*amenoreja*)**

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- ubrzani otkucaji srca (*tahikardija*)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- dobroćudni tumor mozga (*meningeom*)
- krvarenje u glavi zbog smanjenja broja trombocita*

Nuspojave za koje učestalost nije poznata:

- reakcija na koži i sluznicama (uključujući *Stevens-Johnsonov sindrom*)*
- izlivanje infuzije u okolna tkiva (*ekstravazacija*) koja izaziva upalu kože (*dermatitis na mjestu infuzije*), ljuštenje kože (*deskvamacija na mjestu infuzije*) ili vrijed na mjestu infuzije
- oštećenja tkiva oko tumora limfnog sustava i komplikacije zbog oticanja takvih tumora

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. KAKO ČUVATI ZEVALIN

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Zevalin se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.

Ovaj će lijek čuvati zdravstveni djelatnik.

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvanje mora biti sukladno državnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Nakon radioaktivnog označavanja preporučuje se trenutna primjena. Stabilnost je dokazana tijekom 8 sati pri temperaturi od 2 °C do 8 °C uz zaštitu od svjetlosti.

6. SADRŽAJ PAKIRANJA I DRUGE INFORMACIJE

Što Zevalin sadrži

- Djelatna tvar je ibritumomab tiuksetan. Svaka bočica sadrži 3,2 mg ibritumomab tiuksetana u 2 ml otopine (1,6 mg po ml).
- Pomoćne tvari su:
 - *bočica ibritumomab tiuksetana*: natrijev klorid, voda za injekcije
 - *bočica natrijevog acetata*: natrijev acetat, voda za injekcije
 - *bočica pufera za pripremu formulacije*: otopina humanog albumina, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, natrijev hidroksid, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid, pentetična kiselina, kloridna kiselina (razrijeđena) za podešavanje pH, voda za injekcije

Konačna formulacija nakon radioaktivnog označavanja sadrži 2,08 mg [⁹⁰Y] ibritumomab tiuksetana u ukupnom volumenu od 10 ml.

Kako Zevalin izgleda i sadržaj pakiranja

Zevalin je set za pripremu radiofarmaceutika za infuziju koji sadrži:

- jednu staklenu bočicu ibritumomab tiuksetana s 2 ml bistre, bezbojne otopine
- jednu staklenu bočicu natrijevog acetata s 2 ml bistre, bezbojne otopine

- jednu staklenu bočicu pufera za pripremu formulacije s 10 ml bistre otopine žute do žutosmeđe boje
- jednu staklenu bočicu za reakciju (praznu)

Nositelj odobrenja

Ceft Biopharma s.r.o.
Trtinova 260/1
Čakovice, 196 00 Praha 9
Češka Republika

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Ova Uputa o lijeku je dostupna na svim EU/EEA jezicima na web stranicama Europske agencije za lijekove.