

## **ANEKS I**

### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Zestaw zawiera jedną fiolkę z ibrytumomabem tiuksetanem, jedną fiolkę z sodu octanem, jedną fiolkę z roztworem buforowym i jedną pustą fiolkę.

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

\*przeciwciało monoklonalne IgG<sub>1</sub> pochodzenia mysiego, wytwarzane techniką rekombinacji DNA w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO), skoniugowane z czynnikiem chelatującym MX-DTPA.

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

### *Substancje pomocnicze*

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego do infuzji.

Fiolka z ibrytumomabem tiuksetanem: przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Fiolka z sodu octanem: przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Fiolka z roztworem buforowym: przejrzysty, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Zevalin znakowany radioizotopem [<sup>90</sup>Y] jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka niezmierniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zevalin znakowany radioizotopem [<sup>90</sup>Y] powinien otrzymywać, stosować i podawać wyłącznie wykwalifikowany personel a jego przygotowanie musi odbywać się zgodnie z wymogami w zakresie

bezpieczeństwa radiologicznego i jakości farmaceutycznej (szczegółowe informacje, patrz również punkty 4.4, 6.6 i 12).

#### Dawkowanie

Produkt Zevalin należy stosować po wcześniejszym podaniu rytuksymabu. Szczegółowe wskazówki odnośnie stosowania można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego rytuksymabu.

Schemat leczenia obejmuje dwa podania dożylnie rytuksymabu i jedno podanie roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [ $^{90}\text{Y}$ ] w następującej kolejności:

Dzień 1.: infuzja dożylna 250 mg/m<sup>2</sup> rytuksymabu.

Dzień 7. lub 8. lub 9.:

- infuzja dożylna 250 mg/m<sup>2</sup> rytuksymabu krótko (w ciągu 4 godzin) przed podaniem roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [ $^{90}\text{Y}$ ].
- 10-minutowa infuzja dożylna roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [ $^{90}\text{Y}$ ].

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

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

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

- pacjenci z liczbą płytek krwi wynoszącą  $\geq 150\ 000$  płytek/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg masy ciała
- pacjenci z liczbą płytek krwi 100 000-150 000 płytek/mm<sup>3</sup>: 11 MBq/kg

Maksymalna dawka nie może przekraczać 1200 MBq.

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

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

- pacjenci z liczbą płytek krwi wynoszącą  $\geq 150\ 000$  płytek/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg, do maksymalnej dawki 1200 MBq
- pacjenci z liczbą płytek krwi mniejszą niż 150 000 płytek/mm<sup>3</sup>, patrz punkt 4.4.

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

#### Specjalne grupy pacjentów

- *Stosowanie u dzieci i młodzieży:*

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

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

- *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

- *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

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

### Sposób podania

Roztwór Zevalin znakowany radioizotopem [<sup>90</sup>Y] należy przygotować zgodnie z punktem 12.

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

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

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

Infuzji nie wolno podawać w postaci bolusa dożylnego.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na ibrytumomab tiuksetan, chlorek itru, rytuksymab, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwość na rytuksymab lub inne białka pochodzenia mysiego
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

Roztwór produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y] powinien otrzymywać, stosować i podawać wyłącznie wykwalifikowany personel, posiadający odpowiednie zezwolenie na użycie i obchodzenie się z radionuklidami w odpowiednich warunkach klinicznych. Jego odbiór, przygotowywanie, stosowanie, przekazywanie, przechowywanie i usuwanie są regulowane przepisami i (lub) odpowiednimi uprawnieniami/licencjami wydawanymi przez właściwe lokalne organy. Użytkownik powinien przygotowywać produkty radiofarmaceutyczne w sposób, który spełnia wymogi w zakresie bezpieczeństwa radiologicznego i jakości farmaceutycznej. Należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie aseptyki zgodnie z wymogami dobrej praktyki wytwarzania (*Good Manufacturing Practice – GMP*) produktów farmaceutycznych. Infuzje należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, z bezpośrednim dostępem do sprzętu do resuscytacji (środki bezpieczeństwa w zakresie produktów radiofarmaceutycznych, patrz również punkty 4.2 i 12).

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

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

- > 25% szpiku kostnego z naciekiem komórek chłoniaka
- wcześniejsza radioterapia obejmująca ponad 25% aktywnego szpiku kostnego
- liczba płytek krwi < 100 000/mm<sup>3</sup> (monoterapia) i < 150 000/mm<sup>3</sup> (leczenie konsolidacyjne)
- liczba granulocytów obojętnochłonnych < 1500/mm<sup>3</sup>
- wcześniejsze przeszczepienie szpiku kostnego lub zastosowanie komórek macierzystych

- *Toksyczność hematologiczna*

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

- *Leczenie czynnikami wzrostu*

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

- *Ludzkie przeciwciała przeciw antygenom mysim*

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

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

- *Reakcje na infuzję*

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

- *Nadwrażliwość*

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

- *Ciężkie reakcje śluzówkowo-skórne*

Odnutowywano ciężkie reakcje śluzówkowo-skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze zgonem, w związku z zastosowaniem produktu Zevalin po premedykacji

rytuksymabem. Początek wystąpienia reakcji waha się od dni do miesięcy. U pacjentów, u których wystąpią ciężkie reakcje śluzówkowo-skinne, należy przerwać leczenie.

- *Antykoncepcja*

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

- *Immunizacja*

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

- *Chłoniak nieziarniczy z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego*

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

- *Wynacznienie*

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

- *Substancje pomocnicze*

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

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

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

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

Nie prowadzono badań w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności immunizacji jakąkolwiek szczepionką, szczególnie szczepionkami zawierającymi żywe wirusy, po leczeniu

produktem Zevalin (patrz również punkt "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

##### ***Ciąża***

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

Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet należy wykluczyć ciążę.

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

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

##### ***Laktacja***

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

##### ***Płodność***

Nie prowadzono badań na zwierzętach w celu ustalenia wpływu produktu Zevalin na płodność osobników płci męskiej lub żeńskiej. Istnieje potencjalne ryzyko, że promieniowanie jonizujące produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y] mogłoby mieć działanie toksyczne na żeńskie i męskie narządy płciowe (patrz punkty 4.4 i 5.3). Pacjentów należy poinformować, że leczenie może mieć wpływ na płodność, a mężczyźni mogą rozważyć zamrożenie nasienia.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Produkt Zevalin może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, gdyż jednym z jego bardzo często odnotowywanych objawów niepożądanych są zawroty głowy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Dawka promieniowania związana z ekspozycją terapeutyczną może prowadzić do pojawienia się wtórnych nowotworów złośliwych oraz rozwoju wad dziedzicznych. Należy upewnić się, że ryzyko związane z napromienieniem jest mniejsze niż ryzyko związane z samą chorobą.

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

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Zevalin po premedykacji rytuksymabem jest oparty na danych uzyskanych w pięciu badaniach klinicznych od 349 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym o niskim stopniu złośliwości, grudkowym lub transformującym

z komórek B, na danych uzyskanych z badania z udziałem 204 pacjentów otrzymujących produkt Zevalin jako leczenie konsolidacyjne po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu oraz podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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

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

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

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

- zakażenie
- sepsa
- zapalenie płuc
- zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa
- niedokrwistość
- pancytopenia
- krwotok przy trombocytopenii
- krwotok śródczaszkowy przy trombocytopenii
- reakcje śluzówkowo-skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona

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

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

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

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



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

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

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, Świąd			Reakcja śluzówkowo-skórna (w tym zespół Stevensa-Johnsona)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów, Ból mięśni, Ból pleców, Ból karku			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, Gorączka, Dreszcze Zmęczenie**	Ból, Objawy grypopodobne, Złe samopoczucie, Obrzęk obwodowy, Zwiększona potliwość			Wynacznienie z reakcjami w miejscu infuzji, Uszkodzenie tkanek otaczających chłoniaka i powikłania spowodowane obrzękiem chłoniaka

\* obserwowano przypadek śmiertelny

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

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

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W badaniach klinicznych obserwowano bardzo często toksyczność hematologiczną, ograniczającą wielkość stosowanej dawki (patrz również punkt "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

Średni czas do wystąpienia najmniejszej liczby płytek krwi i granulocytów wynosił około 60 dni od rozpoczęcia leczenia. W badaniach klinicznych u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem, mediana czasu odnowy liczby płytek przy trombocytopenii 3. lub 4. stopnia wynosiła 13-21 dni, a liczby neutrofilii przy neutropenii 3. lub 4. stopnia wynosiła 8-14 dni. Po podaniu produktu Zevalin w leczeniu konsolidacyjnym po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu, mediana czasu odnowy liczby płytek przy trombocytopenii 3. lub 4. stopnia wynosiła odpowiednio 20 dni i 35 dni, a liczby neutrofilii przy neutropenii 3. lub 4. stopnia wynosiła 20 i 28 dni.

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

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

- Dane uzyskane od 204 pacjentów otrzymujących produkt Zevalin jako leczenie konsolidacyjne po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu:

Infekcje obserwowano bardzo często.

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

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania  
Zgłaszano przypadki wynaczynienia wraz z reakcjami miejscowymi w miejscu infuzji takimi jak: miejscowe zapalenie skóry, miejscowe złuszczenie i miejscowe owrzodzenie. Promieniowanie związane z produktem Zevalin może powodować uszkodzenie tkanek otaczających chłoniaka i powikłania spowodowane obrzękiem chłoniaka.
- Zaburzenia układu immunologicznego  
Dane uzyskane w pięciu badaniach klinicznych od 349 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym o niskim stopniu złośliwości, grudkowym lub transformującym:  
Po podaniu produktu Zevalin często obserwowane są reakcje nadwrażliwości. U mniej niż 1% pacjentów występują ciężkie (stopnia 3.-4.) reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja (patrz również punkt "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").
- Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
  - Wtórne nowotwory  
U pięciu spośród 211 pacjentów poddanych leczeniu produktem Zevalin odnotowano wystąpienie zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML). Ryzyko wystąpienia wtórnego zespołu mielodysplastycznego lub białaczki po leczeniu środkami alkilującymi jest dobrze znane. Ponieważ wszystkich tych pacjentów poddano wcześniej schematom leczenia obejmującym środki alkilujące, dostępne wyniki nie dostarczają dostatecznych danych pozwalających jednoznacznie stwierdzić, że produkt Zevalin przyczynia się do zwiększenia ryzyka MDS/AML, ani określić wielkość tego ryzyka.

#### 4.9 Przedawkowanie

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

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

- Mechanizm działania

Ibrytumomab tiuksetan to rekombinowane mysie przeciwciało monoklonalne IgG<sub>1</sub> typu kappa swoiste dla antygeny CD20 komórek B. Ibrytumomab tiuksetan skierowany jest przeciwko antygenowi CD20, który znajduje się na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B. W trakcie dojrzewania komórek B, ekspresja antygeny CD20 pojawia się w trakcie rozwoju limfoblastów B (komórek pre-B), a zanika w końcowym etapie dojrzewania komórek B polegającym na przekształceniu się w plazmocyty. Antygen ten nie jest złuszczonej z powierzchni komórek ani nie jest internalizowany (przemieszczony do wnętrza komórki) po związaniu z przeciwciałem.

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

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

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

- Oddziaływanie farmakodynamiczne

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

- Bezpieczeństwo kliniczne i skuteczność

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Zevalin poddano ocenie w dwóch wielośrodkowych badaniach klinicznych z udziałem ogółem 197 pacjentów. Schemat leczenia obejmował podanie produktu Zevalin w dwóch etapach (patrz 4.2). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zmienionego schematu leczenia produktem Zevalin polegającego na zastosowaniu mniejszej dawki ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem [ $^{90}\text{Y}$ ] została ściślej określona w trzecim badaniu z udziałem 30 pacjentów z łagodną małopłytkowością (liczba płytek krwi: 100 000 do 149 000/mm<sup>3</sup>).

Badanie 1 to jednoramienne badanie kliniczne, obejmujące 54 pacjentów z nawrotowym chłoniakiem grudkowym opornym na leczenie produktem rytuksymab. Chorych uznawano za opornych, jeśli ostatnie leczenie produktem rytuksymab nie spowodowało całkowitej lub częściowej odpowiedzi lub jeśli czas do progresji choroby (TTP) był krótszy niż 6 miesięcy. Pierwszorzędowym celem badania była ocena całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) (*International Workshop Response Criteria – IWRC*). Drugorzędowym celem była ocena skuteczności obejmująca czas do progresji choroby (TTP) oraz czas trwania odpowiedzi (DR). W analizie wtórnej, porównującej obiektywną odpowiedź na schemat leczenia produktem Zevalin z odpowiedzią obserwowaną po ostatnim leczeniu rytuksymabem, mediana czasu trwania odpowiedzi po zastosowaniu schematu leczenia produktem Zevalin wyniosła 6 miesięcy wobec 4 miesięcy. Tabela 1 podsumowuje dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu.

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

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

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

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

<sup>2</sup> CRu: Niepotwierdzona całkowita remisja

<sup>3</sup> Wartość szacunkowa dla obserwowanego zakresu.

<sup>4</sup> Czas trwania odpowiedzi: czas między początkiem odpowiedzi a progresją choroby.

<sup>5</sup> „+” wskazuje utrzymującą się odpowiedź.

<sup>6</sup> Czas do progresji choroby: czas od pierwszego wlewu do progresji choroby.

**Badanie 3** to jednoramienne badanie, w którym leczono 30 pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym o niskim stopniu złośliwości, grudkowym lub transformującym z komórek B, u których występowała łagodna postać małopłytkowości (liczba płytek krwi 100 000 do 149 000/mm<sup>3</sup>). Z badania wyłączono pacjentów, u których chłoniak zajmował ≥ 25% szpiku i (lub) nastąpiło upośledzenie rezerwy szpiku kostnego. U pacjentów stwierdzano upośledzenie rezerwy szpiku kostnego w przypadku wystąpienia dowolnego z następujących przypadków: wcześniejsze leczenie mieloablacyjne z zastosowaniem komórek macierzystych, wcześniejsza radioterapia wiązką zewnętrzną z napromienieniem > 25% aktywnego szpiku, liczba płytek krwi < 100 000/mm<sup>3</sup> lub liczba granulocytów obojętnochłonnych < 1 500/mm<sup>3</sup>. W badaniu tym zastosowano modyfikację schematu leczenia produktem Zevalin z niższą aktywnością radioizotopu [<sup>90</sup>Y] w stosunku do masy ciała (11 MBq/kg). Zaobserwowano długotrwałe odpowiedzi kliniczne [67% całkowity odsetek odpowiedzi (95% przedział ufności: 48-85%) z medianą czasu trwania odpowiedzi 11,8 miesiąca (zakres: 4-17 miesięcy)]. Zastosowany schemat leczenia w powyższych przypadkach prowadził do wyższej częstości występowania toksyczności hematologicznej (patrz 4.8) niż w badaniach 1 i 2.

**Badanie 4** oceniało skuteczność i bezpieczeństwo produktu Zevalin u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym, którzy odpowiedzieli na chemioterapię pierwszego rzutu. Głównymi kryteriami włączenia były: CD20+ chłoniak grudkowy w stopniu histologicznego zaawansowania wg WHO 1 lub 2; stan klinicznego zaawansowania w chwili rozpoznania III lub IV; prawidłowa morfologia krwi obwodowej, zajęcie szpiku kostnego < 25%, wiek ≥ 18 lat; oraz całkowita remisja (CR/Cru) lub częściowa remisja (PR) po chemioterapii pierwszego rzutu, którą określano na podstawie badania przedmiotowego, skanów CT i biopsji szpiku kostnego. Po zakończeniu terapii indukcyjnej, pacjentów przydzielono losowo albo do grupy otrzymującej Zevalin (250 mg/m<sup>2</sup> rytuksymab w dniu -7 i dniu 0, a następnie w dniu 0 Zevalin 15 MBq/kg; maksymalna dawka 1200 MBq; [n=208]) albo do grupy bez leczenia (grupa kontrolna; n=206). Terapie indukcyjne obejmowały CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) n=106, CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) i podobne n=188, fludarabinę w terapii skojarzonej n=22, chlorambucil n=39 i chemioterapia skojarzona z rytuksymabem n=59. Po okresie obserwacji

(mediana 2,9 lat), mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wydłużyła się z 13,5 miesiąca (grupa kontrolna) do 37 miesięcy (Zevalin;  $p < 0,0001$ ; HR 0,465). Dla podgrupy pacjentów z PR po indukcji, mediana PFS wynosiła 6,3 (grupa kontrolna) vs 29,7 miesiąca (Zevalin  $p < 0,0001$ ; HR 0,304), a dla podgrupy pacjentów z CR po indukcji odpowiednio 29,9 vs 54,6 miesiąca ( $p = 0,015$ ; HR 0,613). U 77% pacjentów z PR po leczeniu indukcyjnym uzyskano całkowitą remisję (CR) po leczeniu konsolidacyjnym produktem Zevalin. U pacjentów, u których stopień remisji zmienił się po podaniu produktu Zevalin z PR na CR wykazano znaczące wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji (986 dni) w porównaniu do pacjentów, którzy pozostali w PR (mediana czasu wolnego od progresji 460 dni,  $p = 0,0004$ ). Podsumowując u 87% pacjentów stwierdzono CR(u); w tym u 76% CR i u 11% CRu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów otrzymujących we wlewie dożylnym rytuksymab  $250 \text{ mg/m}^2$ , a następnie dożylne podanie produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [ $^{90}\text{Y}$ ] w dawce  $15 \text{ MBq/kg}$ , mediana skutecznego okresu półtrwania w surowicy krwi ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem [ $^{90}\text{Y}$ ] wyniosła 28 godzin.

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

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

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie badań dotyczących toksyczności po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Szacunkowe dane dotyczące dawek promieniowania stosowanych u ludzi uzyskane z badań biodystrybucji na myszach z użyciem ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem [ $^{90}\text{Y}$ ] lub [ $^{111}\text{In}$ ] przewidywały akceptowalne dla prawidłowej tkanki ludzkiej napromienienie przy ograniczonych poziomach napromienienia szkieletu i szpiku kostnego. Tiuksetan jako czynnik łącząco-chelatujący tworzy stabilny związek z radioizotopami itru-90 i indu-111, dlatego można spodziewać się pomijalnego rozkładu z powodu radiolizy.

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

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

*Fiolka z ibrytumomabem tiuksetanem:*

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

*Fiolka z sodu octanem:*

Sodu octan  
Woda do wstrzykiwań

*Fiolka z roztworem buforowym:*

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

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 12.

Nie zaobserwowano żadnych niezgodności między produktem Zevalin a zestawami infuzyjnymi.

## **6.3 Okres ważności**

5 lata.

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

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.  
Przechowywać fiołki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.  
Sposób przechowywania powinien być zgodny z lokalnymi przepisami regulującymi sposób postępowania z materiałami radioaktywnymi.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego znakowanego radioizotopem patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Zevalin zawiera następujące składowe:

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

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

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

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

Wielkość opakowania: 1 zestaw.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/264/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2004 r.  
Data przedłużenia pozwolenia: 16 stycznia 2009 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **11. DOZYMETRIA**

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

Analizę szacowanej dawki promieniowania pochłoniętego przeprowadzono przy użyciu obrazowania ilościowego dla produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [ $^{111}\text{In}$ ] jako emitera cząsteczek gamma na podstawie pobranych próbek krwi, z wykorzystaniem oprogramowania MIRDSE3. Dawkę produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [ $^{111}\text{In}$ ] do obrazowania podawano zawsze bezpośrednio po wlewie rytuksymabu 250 mg/m<sup>2</sup> w celu zmniejszenia liczby komórek CD20+ w krwi obwodowej i optymalizacji biodystrybucji. Po podaniu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [ $^{111}\text{In}$ ] wykonywano badania scyntygraficzne całego ciała w ośmiu odstępach czasowych, uzyskując obrazy zarówno w projekcji przedniej, jak i tylnej. Próbkę krwi, wykorzystywaną do obliczenia czasu trwania aktywności dla szpiku kostnego, pobierano w ośmiu odstępach czasowych.



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

**Tabela 3.**  
**Szacowane dawki promieniowania pochłoniętego**  
**przy stosowaniu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y]**

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

1 Badany obszar narządu

2 Badany obszar kości krzyżowej

3 Badany obszar całego ciała

## 12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Przed przystąpieniem do przygotowania leku należy dokładnie przeczytać całą instrukcję.

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

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

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

#### Charakterystyka radioizotopu itru-90

- Zaleca się następujące minimalne parametry izotopu itru-90:

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

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

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

#### **Zanieczyszczenia związane z konkretnym procesem:**

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

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

### **Wskazania w zakresie znakowania produktu Zevalin radioizotopem itru-90:**

Do sporządzenia produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y] należy zastosować sterylne, wolne od pirogenów chlorek itru -90 o jakości odpowiadającej parametrom podanym w specyfikacji powyżej.

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

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

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

#### *Etap 1: Przenieść roztwór octanu sodu do fiolki reakcyjnej*

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

#### *Etap 2: Przenieść chlorek itru-90 do fiolki reakcyjnej*

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

#### *Etap 3: Przenieść roztwór ibrytomomabu tiuksetanu do fiolki reakcyjnej*

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

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

#### *Etap 4: Dodać roztwór buforowy do fiolki reakcyjnej*

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

Po pięciu minutach inkubacji odciągnąć z fiolki reakcyjnej taką samą objętość powietrza jak roztworu buforowego do dodania w celu wyrównania ciśnienia. Natychmiast potem ostrożnie dodać roztwór buforowy po ściance fiolki reakcyjnej w celu zakończenia procesu inkubacji. Nie spienić, nie wstrząsać ani nie wzburzać roztworu.

*Etap 5: Określić radioaktywność właściwą roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y]*

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

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

*Ostrzeżenie:* dawka dla pacjenta nie może przekroczyć 1200 MBq.

#### Instrukcje w zakresie ustalania procentowej inkorporacji radioizotopu

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

*Wymagane materiały nie dostarczane w zestawie z produktem Zevalin:*

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

#### Procedura badania:

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

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

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

4.) Wyjąć pasek ITLC i przeciąć na pół wzdłuż linii cięcia 3,5 cm. Umieścić każdą połówkę w osobnych fiolkach scyntylicyjnych, do których należy dodać 5 ml roztworu scyntylicyjnego LSC (np. Ultima Gold, nr katalogowy 6013329, Packard Instruments, USA, lub odpowiednik). Dla każdej fiołki przeprowadzić procedurę liczenia przez jedną minutę przy użyciu licznika cząstek beta lub innego odpowiedniego urządzenia (liczba cząstek rejestrowanych w ciągu minuty – CPM), odnotować liczbę netto i dokonać korekty z uwzględnieniem tła.

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

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

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ  
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej  
Biogen IDEC, Inc. 14 Cambridge Center  
Cambridge, MA 02142  
USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii  
CIS bio international  
RN 306- Saclay  
B.P. 32  
91192 Gif-sur-Yvette Cedex  
Francja

## **B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### **• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

### **• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Nie dotyczy.

### **• INNE WARUNKI**

#### *Plan zarządzania ryzykiem*

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1.1 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane zostaną nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie EMEA.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

\* rekombinowane przeciwciało monoklonalne IgG<sub>1</sub> pochodzenia mysiego, wytwarzane techniką DNA w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO), oraz skoniugowane z czynnikiem chelatującym MX-DTPA

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

*Fiolka z ibrytumomabem tiuksetanem:*

Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań

*Fiolka z sodu octanem:*

Sodu octan  
Woda do wstrzykiwań

*Fiolka z roztworem buforowym:*

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

Inne informacje, patrz ulotka.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego do infuzji.

Jedna fiolka z ibrytumomabem tiuksetanem.

2 ml roztworu octanu sodu

10 ml roztworu buforowego

Pusta fiolka reakcyjna (10 ml)

## **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

## **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Produkt leczniczy przeznaczony do podawania wyłącznie przez upoważnione osoby.

## **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

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

## **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

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

## **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

## **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/264/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA Z ROZTWOREM IBRYTUMOMABU TIUKSETANU**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

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

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

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

3,2 mg / 2 ml

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA Z SODU OCTANEM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

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

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

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

2 ml

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA Z ROZTWOREM BUFOROWYM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

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

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

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

10 ml

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA REAKCYJNA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

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

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

**4. NUMER SERII**

Nr serii

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

Pusta

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

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

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

#### Spis treści ulotki:

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

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

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

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

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

## 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED OTRZYMANIEM LEKU ZEVALIN

#### Kiedy nie wolno otrzymywać leku Zevalin:

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

#### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Zevalin

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

- **jeśli więcej niż jedna czwarta szpiku kostnego zawiera komórki nowotworowe,**
- **jeśli pacjent był poddawany napromienianiu wiązką zewnętrzną** (rodzaj radioterapii) obejmującemu więcej niż jedną czwartą szpiku kostnego,
- **jeśli podawany jest tylko Zevalin liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000/mm<sup>3</sup>**

- **jeśli liczba płytek krwi jest mniejsza niż 150 000/mm<sup>3</sup> po chemioterapii**
- **jeśli liczba białych krwinek jest mniejsza niż 1500/mm<sup>3</sup>,**
- **jeśli w przeszłości u pacjenta wykonano przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych krwi.**

**Jeśli pacjent był poddany leczeniu innymi białkami** (szczególnie pochodzenia mysiego) przed leczeniem lekiem Zevalin, wystąpienie reakcji alergicznej może być bardziej prawdopodobne. Konieczne może być wówczas wykonanie badań na obecność pewnych przeciwciał.

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

#### *Dzieci:*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku:*

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

#### **Stosowanie leku Zevalin z innymi lekami**

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

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

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

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

#### **Ciąża i karmienie piersią**

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

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

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Zevalin może wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługiwanie narzędzi i urządzeń mechanicznych, gdyż jego częstym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. Należy zachować ostrożność do chwili całkowitego ustąpienia objawów.

#### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Zevalin**

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

### 3. JAK STOSOWAĆ LEK ZEVALIN

Lek Zevalin musi być stosowany i podawany przez doświadczonych specjalistów w placówce medycznej uprawnionej do stosowania leków radioaktywnych.

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

Lek Zevalin jest stosowany z innym lekiem zawierającym substancję czynną rytuksymab. Pacjent otrzyma łącznie 3 infuzje w czasie dwóch wizyt w placówce medycznej, w odstępie 7 do 9 dni.

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

#### Dawka leku Zevalin

*W leczeniu konsolidacyjnym pacjentów z chłoniakiem grudkowym*

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

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

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

#### Przygotowanie leku Zevalin

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

#### Sposób podawania leku Zevalin

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

#### Po podaniu leku Zevalin

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

Po leczeniu lekarz będzie zlecał regularne badania krwi w celu sprawdzenia liczby płytek i białych krwinek. Zazwyczaj ich liczba zmniejsza się około dwa miesiące po rozpoczęciu leczenia. Jeśli lekarz planuje leczenie pacjenta innym przeciwciałem po leczeniu lekiem Zevalin, konieczne będzie wykonanie badań pod kątem specjalnych przeciwciał. Jeśli jest to konieczne, lekarz przekaze stosowne informacje.

#### Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Zevalin

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

### 4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

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

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

Działania niepożądane występują z określoną częstością, która jest zdefiniowana w następujący sposób:

- bardzo często: występują u mniej niż 1 na 10 pacjentów
- często: występują u więcej niż 1 na 100 pacjentów, ale u mniej niż 1 na 10 pacjentów
- niezbyt często: występują u więcej niż 1 na 1000 pacjentów, ale u mniej niż 1 na 100 pacjentów
- rzadko: występują u więcej niż 1 na 10 000 pacjentów, ale u mniej niż 1 na 1000 pacjentów
- bardzo rzadko: występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
- nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

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

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

#### **Bardzo częste działania niepożądane**

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

#### **Częste działania niepożądane**

- posocznica (*sepsa*)\*; zakażenie płuc (*zapalenie płuc*)\*; infekcje dróg moczowych, zakażenia grzybicze w jamie ustnej, takie jak pleśniawka jamy ustnej (*kandydoza jamy ustnej*)
- inne nowotwory złośliwe krwi (*zespół mielodysplastyczny (MDS) / ostra białaczka szpikowa (AML)*)\*; ból nowotworowy
- gorączka ze zmniejszeniem liczby określonych białych krwinek (*neutropenia z gorączką*); zmniejszone liczby wszystkich komórek krwi (*pancytopenia*)\*; zmniejszona liczba limfocytów (*limfocytopenia*)
- reakcje alergiczne (*nadwrażliwości*)

- poważna utrata apetytu (*jadłowstręt*)
- uczucie niepokoju (*lęk*) lub kłopoty ze snaniem (*bezsenność*)
- zawroty głowy; bóle głowy
- krwawienie z powodu zmniejszonej liczby płytek krwi\*
- kaszel, katar
- wymioty, ból brzucha; biegunka; niestrawność; podrażnienie gardła; zaparcia
- wysypka, świąd
- ból stawów, ból mięśni, ból pleców, ból karku
- ból, objawy grypopodobne, ogólne złe samopoczucie, obrzęk wywołany gromadzeniem się płynu w ramionach i nogach oraz innych tkankach (*obrzęk obwodowy*), nasilone pocenie się
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi (*nadciśnienie*)\*\*
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (*niedociśnienie*)\*\*
- brak miesiączki\*\*

**Niezbyt częste** działania niepożądane:

- przyspieszenie czynności serca (*tachykardia*)

**Rzadkie** działania niepożądane:

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

**Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania:**

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

**Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.**

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZEVALIN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Lek będzie przechowywany przez pracownika służby zdrowia.

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

Przechowywać fiołki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

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

## 6. INNE INFORMACJE

**Co zawiera lek Zevalin**

- Substancją czynną leku jest ibrytumomab tiuksetan. Każda fiołka zawiera 3,2 mg ibrytumomabu tiuksetanu w 2 ml roztworu (1,6 mg na ml).

- Inne składniki leku to:
  - *fiolka z ibrytumomabem tiuksetanem*: sodu chlorek, woda do wstrzykiwań
  - *fiolka z sodu octanem*: sodu octan, woda do wstrzykiwań
  - *fiolka z roztworem buforowym*: roztwór albuminy ludzkiej, sodu chlorek, disodu wodorofosforan dwunastowodny, sodu wodorotlenek, potasu dwuwodorofosforan, potasu chlorek, kwas pentetowy, kwas solny (rozcieńczony) do dostosowania pH, woda do wstrzykiwańGotowy produkt po znakowaniu radioizotopem zawiera 2,08 mg ibrytumomabu tiuksetanu [<sup>90</sup>Y] w całkowitej objętości 10 ml.

#### **Jak wygląda lek Zevalin i co zawiera opakowanie**

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

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

#### **Podmiot odpowiedzialny**

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

#### **Wytwórca**

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

#### **Data zatwierdzenia ulotki:**