

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zevalin 1,6 mg/ml – Zestaw do sporządzenia produktu radiofarmaceutycznego do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Ibrytumomab tiuksetan\* 1,6 mg/ml

Jedna fiolka zawiera 3,2 mg ibrytumomabu tiuksetanu

\*wytwarzany przez genetycznie zmodyfikowaną linię komórkową jajnika chomika chińskiego (CHO), skoniugowany z czynnikiem chelatującym MX-DTPA

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

Gotowy produkt po wyznakowaniu radioizotopem zawiera 2,08 mg ibrytumomabu tiuksetanu w całkowitej objętości 10 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zestaw do sporządzenia produktu radiofarmaceutycznego do infuzji

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zevalin znakowany radioizotopem [<sup>90</sup>Y] powinien przygotowywać i podawać wyłącznie wykwalifikowany personel medyczny uprawniony do stosowania radioizotopów w odpowiednich warunkach klinicznych. Przygotowanie, stosowanie, przenoszenie, przechowywanie i usuwanie produktu są regulowane przez obowiązujące przepisy i (lub) wymagają stosownego upoważnienia. Infuzje należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, z bezpośrednim dostępem do sprzętu do resuscytacji (środki bezpieczeństwa w zakresie produktów radiofarmaceutycznych przedstawiono w punkcie 4.4, 6.6 i 12).

Produkt Zevalin należy stosować po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem.

Szczegółowe wskazówki odnośnie stosowania rytuksymabu można znaleźć w informacjach o produkcie.

Roztwór przygotowany do wlewu należy podawać jako powolną infuzję dożylną, przez 10 minut. Nie należy podawać produktu poprzez szybkie wstrzyknięcie dożylnie.

Roztwór Zevalin znakowany radioizotopem [<sup>90</sup>Y] należy przygotować zgodnie z punktem 12: Instrukcja dotycząca usuwania pozostałości produktu, patrz punkt 6.6.

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

W przypadku stwierdzenia czystości radiochemicznej poniżej 95% nie należy podawać produktu.

#### Zalecana radioaktywność:

- U pacjentów z liczbą płytek krwi wynoszącą 150 000/mm<sup>3</sup> i więcej: 15 MBq produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y] na kilogram masy ciała, do maksymalnej dawki 1200 MBq.
- U pacjentów z liczbą płytek krwi między 100 000 a 150 000/ mm<sup>3</sup>: 11 MBq produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y] na kilogram masy ciała, do maksymalnej dawki 1200 MBq.

Infuzję produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y] 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 znakowanego [<sup>90</sup>Y] należy przepłukać zestaw infuzyjny co najmniej 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Leczenie obejmuje dwa dożylnie podania rytuksymabu i jedno podanie produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y] w następującej kolejności:

Dzień 1: Dożylna infuzja rytuksymabu.

Schemat dawkowania dla infuzji rytuksymabu: 250 mg/m<sup>2</sup> rytuksymabu.

Dzień 7, 8 lub 9: Dożylna infuzja rytuksymabu krótko przed podaniem produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y].

Schemat dawkowania infuzji rytuksymabu: 250 mg/m<sup>2</sup> rytuksymabu.

Infuzja produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y]: 10-minutowa dożylna infuzja produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y] w maksymalnej dawce 1200 MBq. W przypadku stwierdzenia czystości radiochemicznej poniżej 95% nie należy podawać produktu.

#### Wielokrotne stosowanie produktu

Obecnie brak danych dotyczących ponownego leczenia produktem Zevalin znakowanym radioizotopem [<sup>90</sup>Y].

#### Dzieci:

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na ibrytumomab tiuksetan, chlorek itru, rytuksymab, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciąża i laktacja.

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

Schemat terapeutyczny produktu Zevalin obejmuje stosowanie rytuksymabu, dlatego należy zapoznać się ze stosownymi informacjami dotyczącymi rytuksymabu.

Produkty radiofarmaceutyczne powinien stosować wyłącznie wykwalifikowany personel medyczny posiadający odpowiednie zezwolenie na użycie i obchodzenie się z radionuklidami. Niniejszy produkt radiofarmaceutyczny mogą otrzymać, stosować i podawać tylko upoważnione osoby w odpowiednich warunkach. Jego odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i usuwanie są regulowane przepisami i (lub) odpowiednimi 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.

Podanie produktu Zevalin u większości chorych powoduje ciężką i przedłużoną cytopenię, która zwykle ustępuje.

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

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

- pacjenci, u których zajęcie szpiku komórkami chłoniaka jest większe niż 25%,
- pacjenci, których poddano wcześniej radioterapii wiązka zewnętrzną obejmującej ponad 25% aktywnego szpiku kostnego,
- pacjenci z liczbą płytek krwi <100 000/mm<sup>3</sup> lub granulocytów obojętnochłonnych <1 500/mm<sup>3</sup>,
- pacjenci, u których wcześniej przeprowadzono przeszczepienie szpiku kostnego lub komórek macierzystych,
- dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia.

Należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia uszkodzenia szpiku kostnego.

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.

Podczas infuzji produktu rytuksymab lub po niej mogą wystąpić silne reakcje na infuzję, którym może towarzyszyć ból w klatce piersiowej, wstrząs kardiogeny, zawał mięśnia sercowego, obrzęk płuc, migotanie komór, bezdech, skurcz oskrzeli, duszność, niedotlenienie, obrzęk naczynioruchowy, zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i naciek płucny. Reakcje związane z infuzją wywołane przez produkt Zevalin są rzadsze i łżejsze.

Reakcje anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości odnotowano u mniej niż 1% pacjentów po dożylnym podaniu białek. 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 i znakowanego radioizotopem produktu Zevalin, była możliwość natychmiastowego użycia tych leków.

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

Rzadko odnotowywano ciężkie reakcje śluzówkowo-skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona ze zgonem, w związku ze schematem terapeutycznym produktu Zevalin, który obejmuje stosowanie rytuksymabu i znakowanego radioizotopem produktu Zevalin. Początek wystąpienia reakcji waha się

od dni do miesięcy. Chorzy, u których wystąpią reakcje śluzówkowo-skrone, nie powinni otrzymywać w przyszłości żadnych składników stosowanych w schemacie terapeutycznym produktu Zevalin.

Nie prowadzono żadnych długotrwałych badań na zwierzętach dotyczących wpływu leku na płodność i zdolności rozrodcze. Z uwagi na rodzaj tego związku chemicznego, kobiety oraz mężczyźni w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Zevalin oraz przez 12 miesięcy po jego zakończeniu.

Po leczeniu produktem Zevalin nie prowadzono badań w zakresie bezpieczeństwa immunizacji jakąkolwiek szczepionką, a szczególnie szczepionkami zawierającymi żywe wirusy. Nie badano również zdolności do wywoływania pierwotnej lub przypominającej odpowiedzi humoralnej na jakąkolwiek szczepionkę.

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

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

#### **4.6 Cięża i laktacja**

Nie prowadzono badań nad wpływem ibrytumomabu tiuksetanu na zdolność rozrodczą u zwierząt. Z uwagi na stwierdzone zjawisko przenikania immunoglobuliny IgG przez łożysko i jednoczesne stosowanie substancji promieniotwórczej, produktu Zevalin nie należy stosować w czasie ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet należy wykluczyć ciążę. Kobiety oraz mężczyźni w wieku rozrodczym w trakcie leczenia produktem Zevalin oraz przez 12 miesięcy po jego zakończeniu powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli konieczne jest podanie produktu Zevalin kobietom w wieku rozrodczym, należy zawsze zebrać wywiad odnośnie ciąży. U każdej kobiety, u której nie wystąpił okres, należy przyjąć, iż jest w ciąży, dopóki nie zostanie udowodnione, że ciążę można wykluczyć, oraz rozważyć alternatywne metody leczenia nie obejmujące użycia promieniowania jonizującego.

Nie wiadomo, czy ibrytumomab tiuksetan jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Z uwagi na fakt, że IgG jest wydzielana z mlekiem kobiecym oraz ponieważ nie wiadomo, czy istnieje możliwość wchłaniania i immunosupresji u niemowlęcia, kobiety muszą przerwać karmienie piersią.

#### **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.

Można spodziewać się, że działania niepożądane wystąpią u większości pacjentów.

Częstości działań niepożądanych podane poniżej (bardzo częste  $\geq 1/10$ , częste  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , niezbyt częste  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ , rzadkie:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ; bardzo rzadkie:  $< 1/10\ 000$ ) są oparte na danych z badań klinicznych. Reakcje niepożądane leku zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu zostały opisane oddzielnie. Reakcje niepożądane leku są co najmniej potencjalnie związane ze schematem terapeutycznym produktu Zevalin, który obejmuje stosowanie rytuksymabu i znakowanego radioizotopem produktu Zevalin.

Reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość

Reakcje anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości odnotowano u mniej niż 1% pacjentów po dożylnym podaniu białek. 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 produktu Zevalin, była możliwość natychmiastowego użycia tych leków.

#### Niepożądane reakcje hematologiczne

W badaniach klinicznych bardzo często obserwuje się toksyczność hematologiczną, która jest toksycznością ograniczającą dawkę. Średni czas do wystąpienia najmniejszej liczby płytek krwi i granulocytów wynosił około 60 dni od rozpoczęcia leczenia. Średni czas odnowy liczby płytek przy trombocytopenii 3 lub 4 stopnia wynosił 13-21 dni, a liczby neutrofilii przy neutropenii 3 lub 4 stopnia wynosił 8-14 dni.

#### Infekcje

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.

#### Wtórne nowotwory

U pięciu spośród 211 pacjentów poddanych leczeniu produktem Zevalin odnotowano wystąpienie zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (AML). Ryzyko wystąpienia wtórnego zespołu mielodysplastycznego lub białaczki po leczeniu środkami alkilującymi jest dobrze znane. Ponieważ wszystkich tych pacjentów leczono wcześniej środkami alkilującymi, dostępne wyniki nie dostarczają dostatecznych danych pozwalających jednoznacznie stwierdzić, że produkt Zevalin przyczynia się do podwyższenia ryzyka mielodysplazji, ani określić wielkość tego ryzyka.

#### Częstość reakcji niepożądanych z podziałem na poszczególne układy w organizmie

Poniższa tabela przedstawia reakcje niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów narządowych: Łącznie, infekcje o różnych przyczynach występowały bardzo często, ale w tabeli są wyszczególnione odrębnie.

| <b>Klasyfikacja układów narządowych</b>                               | <b>Bardzo częste<br/>(≥1/10)</b>                                        | <b>Częste<br/>(≥1/100 do &lt;1/10)</b>                                                                                | <b>Niezbyt częste<br/>(≥1/1000 do &lt;1/100)</b> | <b>Rzadkie<br/>(≥1/10.000 do &lt;1/1000)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Zakażenia i infestacja</b>                                         |                                                                         | Zakażenie *,<br>Posocznica *,<br>Zapalenie płuc *,<br>Infekcja dróg moczowych,<br>Drożdżycza jamy ustnej (kandydoza), |                                                  |                                              |
| <b>Nowotwory łagodne i złośliwe (łącznie z torbielami i polipami)</b> |                                                                         | Ból nowotworowy,<br>Zespół mielodysplastyczny /<br>Ostra białaczka szpikowa *                                         |                                                  | Oponiak                                      |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             | Trombocytopenia,<br>Leukocytopenia,<br>Neutropenia,<br>Niedokrwistość * | Gorączka neutropeniczna,<br>Pancytopenia *,<br>Limfocytopenia                                                         |                                                  |                                              |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                                                         | Reakcja nadwrażliwości                                                                                                |                                                  |                                              |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                                                         | Brak łaknienia                                                                                                        |                                                  |                                              |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                                          |                                                                         | Lęk,<br>Bezsenna                                                                                                      |                                                  |                                              |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                                                         | Zawroty głowy,<br>Bóle głowy                                                                                          |                                                  |                                              |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                                                         |                                                                                                                       | Tachykardia                                      |                                              |
| <b>Zaburzenia naczyń</b>                                              |                                                                         | Krwotok przy trombocytopenii *                                                                                        |                                                  | Krwotok śródczaszkowy przy trombocytopenii * |
| <b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>          |                                                                         | Kaszel,<br>Nieżyt nosa                                                                                                |                                                  |                                              |
| <b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>                                  | Nudności                                                                | Wymioty,<br>Ból brzucha,<br>Biegunka,<br>Niestrawność,<br>Podrażnienie gardła,<br>Zaparcie                            |                                                  |                                              |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |                                                                         | Wysypka,<br>Świąd                                                                                                     |                                                  |                                              |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</b>       |                                                                         | Ból stawów,<br>Ból mięśni,<br>Ból pleców,<br>Ból karku                                                                |                                                  |                                              |

| <b>Klasyfikacja układów narządowych</b>            | <b>Bardzo częste</b><br>(≥1/10)   | <b>Częste</b><br>(≥1/100 do <1/10)                                                            | <b>Niezbyt częste</b><br>(≥1/1000 do <1/100) | <b>Rzadkie</b><br>(≥1/10.000 do <1/1000) |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> | Astenia,<br>Gorączka,<br>Dreszcze | Ból,<br>Objawy grypopodobne,<br>Złe samopoczucie,<br>Obrzęk obwodowy,<br>Zwiększona potliwość |                                              |                                          |

\* w badaniach klinicznych lub w trakcie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano przypadek śmiertelny

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

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

Postęp choroby odpowiada naturalnej ewolucji leżącego u podstaw stanu chorobowego.

#### Obserwacje po wprowadzeniu leku do obrotu:

Podczas obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano rzadkie przypadki ciężkiej reakcji śluzówkowo-skrónej, w tym zespół Stevensa-Johnsona ze zgonem.

Schemat terapeutyczny produktu Zevalin obejmuje stosowanie rytuksymabu, dlatego należy zapoznać się ze stosownymi informacjami dotyczącymi rytuksymabu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych wystąpiły przypadki przedawkowania produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y] sięgające nawet 19,2 MBq/kg. Zaobserwowano spodziewaną toksyczność hematologiczną 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.

W razie przypadkowego podania produktu czystego prekursora radiofarmaceutycznego itru-90 należy zapoznać się z informacjami o produkcie dla radioizotopu itru-90.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Różne terapeutyczne produkty radiofarmaceutyczne  
Kod ATC: V10XX02

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”.

Oznacza to, że z powodu ograniczeń etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

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 złączony z powierzchni komórek ani nie jest internalizowany (przemieszczany do wnętrza komórki) po związaniu z przeciwciałem. Sprężone przeciwciało cechuje się stałą powinowactwa do antygeny CD20 wynoszącą około 17 nM.

Mechanizm wiązania jest bardzo specyficzny i ograniczony, bez reakcji krzyżowej z innymi leukocytami lub innymi typami tkanek ludzkich.

Produkt Zevalin znakowany radioizotopem [<sup>90</sup>Y] wiąże się specyficznie z komórkami B, w tym z komórkami nowotworowymi posiadającymi ekspresję antygeny CD20. Izotop itru-90 jest czystym emitorem 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.

Premedykacja produktem rytuksymab jest konieczna w celu usunięcia krążących komórek B, co pozwala na bardziej precyzyjne napromienienie komórek chłoniakowych przez produkt Zevalin. Rytuksymab jest podawany w mniejszej dawce w porównaniu z dopuszczoną w monoterapii.

Leczenie produktem Zevalin znakowanym radioizotopem [<sup>90</sup>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 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 toksyczność zmienionego schematu leczenia produktem Zevalin polegającego na zastosowaniu mniejszej aktywności produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>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 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 1). Całkowity odsetek odpowiedzi był statystycznie 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 1.**  
**Podsumowanie danych dotyczących skuteczności leczenia<sup>1</sup>**

|                                                                 | <b>Badanie 1</b>                             | <b>Badanie 2</b>                             |                              |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                 | <b>Leczenie produktem Zevalin<br/>N = 54</b> | <b>Leczenie produktem Zevalin<br/>N = 73</b> | <b>rytuksymab<br/>N = 70</b> |
| 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)<br>[Zakres <sup>5</sup> ]  | 6,4<br>[0,5-24,9+]                           | 13,9<br>[1,0-30,1+]                          | 11,8<br>[1,2-24,5]           |
| Mediana TTP <sup>3,6</sup> (miesiące)<br>[Zakres <sup>5</sup> ] | 6,8<br>[1,1-25,9+]                           | 11,2<br>[0,8-31,5+]                          | 10,1<br>[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 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.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów otrzymujących we wlewie dożylnym rytuksymab 250 mg/m<sup>2</sup>, a następnie dożylne podanie produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y] w dawce 15 MBq/kg, mediana skutecznego okresu półtrwania w surowicy krwi produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y] wyniosła 28 godzin.

Ponieważ radioizotop itru-90 tworzy stabilny kompleks z ibrytumomabem tiuksetanem, biodystrybucja radioznacznika odpowiada biodystrybucji przeciwciała. Do napromienienia cząsteczkami beta emitowanymi przez radioizotop itru-90 dochodzi w promieniu 5 mm wokół izotopu.

## 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 [<sup>90</sup>Y] lub [<sup>111</sup>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 (patrz punkt 4.4 i 4.6).

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:

- Roztwór albuminy ludzkiej
- Sodu chlorek
- Disodu wodorofosforan dwunastowodny
- Sodu wodorotlenek
- Potasu dwuwodorofosforan
- Potasu chlorek
- Kwas pentenowy
- Kwas solny, rozcieńczony

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 trwałości**

3 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 w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

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

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

2 ml roztworu ibrytumomabu tiuksetanu w fiolce (szkło typu I) z gumową zatyczką (kauczuk bromobutyłowy powleczony teflonem).

2 ml roztworu octanu sodu w fiolce (szkło typu I) z gumową zatyczką (kauczuk bromobutyłowy powleczony teflonem).

10 ml roztworu buforowego w fiolce (szkło typu I) z gumową zatyczką (kauczuk bromobutyłowy powleczony teflonem).

Pusta 10 ml fiolka do reakcji (szkło typu I) z gumową zatyczką (kauczuk bromobutyłowy powleczony teflonem).

Wielkość opakowania: 1 zestaw

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

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; instrukcja dotycząca przygotowania, patrz punkt 12.

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.

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

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

Bayer Schering Pharma AG  
13342 Berlin  
Niemcy

## **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.

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

## **11. DOZYMETRIA PROMIENIOWANIA**

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 [ $^{111}\text{In}$ ], obliczono szacunkowe dawki promieniowania dla poszczególnych narządów po podaniu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [ $^{90}\text{Y}$ ] przy radioaktywności 15 MBq/kg i 11 MBq/kg zgodnie ze wskaźnikami wewnętrznego narażenia radiologicznego (*Medical Internal Radiation Dosimetry – MIRD*) (Tabela 2). 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 [ $^{90}\text{Y}$ ].

Tabela 2.

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

| Narząd                                             | Zevalin znakowany [ <sup>90</sup> Y]<br>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  |
| Płuca <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  |
| Szypik 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  |
| Tarczycy <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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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.

### 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 chlorki 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 chlorki 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 do fiolki reakcyjnej dodać roztwór buforowy, w ten sposób kończąc proces inkubacji. Bezpośrednio przed dodaniem buforu odciągnąć taką samą objętość powietrza w celu wyrównania ciśnienia wewnątrz fiolki. Roztwór buforowy dodać ostrożnie po ścianie fiolki reakcyjnej. 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 bakteriostryktyków
- Paski ITLC (np. płytki z żelu silikonowego ITLC, nr art. 61885, Gelman Sciences, Ann Arbor, Michigan, USA, lub odpowiednik; wymiary: 0,5 cm x 6 cm, początek: 1,4 cm, linia cięcia: 3,5 cm, czoło fazy ruchomej: 5,4 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 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  $\mu$ l) produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [ $^{90}\text{Y}$ ] na początku paska ITLC. Przenosić krople pojedynczo na każdy z trzech pasków ITLC. Przed umieszczeniem produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [ $^{90}\text{Y}$ ] 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.) Średnia % RCP = 
$$\frac{\text{dolna połowa CPM netto} \times 100}{\text{górną połowa CPM netto} + \text{dolną połowa CPM netto}}$$
- 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**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ  
PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY  
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej(-ych)

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bayer Schering Pharma AG  
Müllerstrasse 178  
13342 Berlin  
NIEMCY

**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.

**C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić następujący program badań w wyznaczonym czasie; wyniki badań są podstawą rocznego oszacowania profilu korzyść/ryzyko.

| Rodzaj oceny                                                        | Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Termin                                                |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Aspekty kliniczne</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                       |
| Aktualnie prowadzone badanie kliniczne Bayer Schering Pharma 304820 | W badaniu zostanie określona skuteczność i bezpieczeństwo dalszego leczenia ibrytumomabem tiuksetanem znakowanym radioizotopem itru-90 w porównaniu z zaniechaniem dalszego leczenia u pacjentów w III lub IV stadium grudkowego chłoniaka nieziarniczego, u których nastąpiła częściowa lub całkowita remisja po chemioterapii pierwszego rzutu. Jest to prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III. Wyniki skuteczności (przeżycie bez postępu choroby) zostaną udostępnione dwa lata po włączeniu ostatniego pacjenta; należy oczekiwać, że nastąpi to w 2006 roku. Ze względów statystycznych nie można wykonywać pośrednich analiz skuteczności. Przeglądy medyczne bezpieczeństwa będą przeprowadzane corocznie. Protokół badania jest | Raport końcowy zostanie przedłożony do dnia 31.12.07. |

| <b>Rodzaj oceny</b> | <b>Opis</b>          | <b>Termin</b> |
|---------------------|----------------------|---------------|
|                     | dostępny na żądanie. |               |

**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 sporządzenia produktu radiofarmaceutycznego do infuzji  
Ibrytumomab tiuksetan

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

1 ml zawiera ibrytumomab\* tiuksetan: 1,6 mg/ml

Jedna fiolka zawiera 3,2 mg ibrytumomabu tiuksetanu

\*wytwarzany przez genetycznie zmodyfikowaną linię komórkową jajnika chomika chińskiego (CHO), skoniugowany z czynnikiem chelatującym MX-DTPA

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zestaw do sporządzenia produktu radiofarmaceutycznego do infuzji (w fiolkach):

3,2 mg produktu ibrytumomabu tiuksetanu w roztworze chlorku sodu

2 ml roztworu octanu sodu

10 ml roztworu buforowego: roztwór albuminy ludzkiej, sodu chlorek, disodu wodorofosforan dwunastowodny, sodu wodorotlenek, potasu dwuwodorofosforan, potasu chlorek, kwas pentenowy, rozcieńczony kwas solny, woda do wstrzykiwań

Pusta fiolka reakcyjna (10 ml)

### **5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Przed podaniem dożylnym należy połączyć produkt z izotopem itru-90.  
Instrukcje dotyczące sporządzenia i użycia można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego izotopu itru-90.

### **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 {MM/RRRR}

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 temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Chronić przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer Schering Pharma AG, 13342 Berlin, Niemcy

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

EU/1/03/264/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii {numer}

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH (FIOLKA)**

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

Zevalin 1,6 mg/ml *iv*.  
Roztwór ibrytumomabu tiuksetanu

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii {numer}

**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)**

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

Zevalin 1,6 mg/ml *iv*.  
Roztwór sodu octanu

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii {numer}

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

2 ml

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH (FIOLKA)**

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

Zevalin 1,6 mg/ml *iv*.  
Roztwór buforowy

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii {numer}

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

10 ml

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH (FIOLKA)**

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

Zevalin 1,6 mg/ml *iv*.  
Fiolka reakcyjna

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii {numer}

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

Pusta fiolka

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### **Zevalin 1,6 mg/ml, zestaw do sporządzenia produktu radiofarmaceutycznego do infuzji Ibrytumomab tiuksetan**

#### **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 jest dostarczany w postaci zestawu do sporządzenia ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem itru-90.

Lek Zevalin to reprezentant rodziny leków działających na ściśle określone komórki organizmu (nazywanych *selektywnymi przeciwciałami monoklonalnymi*). Dostępny jest w postaci roztworu w zestawie składającym się z czterech fiolek. Lek Zevalin jest stosowany z *itrem* – radioaktywnym pierwiastkiem, który nadaje mu niewielki ładunek radioaktywny uwalniany po dojściu do zmienionych chorobowo komórek.

Zevalin jest przeznaczony do leczenia chłoniaka nieziarniczego, będącego nowotworem złośliwym białych krwinek zwanych *limfocytami*. Zevalin jest stosowany, jeśli wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne lub przestało przynosić pożądane skutki.

Krwinki białe nazywane limfocytami normalnie biorą udział w zwalczaniu przez organizm chorób. U osób z chłoniakiem nieziarniczym organizm wytwarza zbyt wiele nieprawidłowych limfocytów, które nie funkcjonują właściwie i mogą wypierać zdrowe komórki ze szpiku kostnego (w którym powstaje większość nowych krwinek) i z krwi. Może to prowadzić do infekcji, niedokrwistości, siniaków, nadmiernych krwawień, a nawet do niewydolności niektórych narządów. Choroba może również spowodować powiększenie węzłów chłonnych i innych narządów, takich jak wątroba i śledziona.

Zevalin to lek działający wybiórczo, który niszczy nieprawidłowe krwinki białe. Po połączeniu z radioaktywnym pierwiastkiem (*itrem*) lek Zevalin przenosi niewielkie dawki promieniowania do miejsc, w których powstają nieprawidłowe komórki, i niszczy je.

Przed otrzymaniem leku Zevalin pacjent otrzyma inny lek o nazwie *rytuksymab*. Z tego powodu należy zapoznać się także z ulotką dołączoną do opakowania leku rytuksymab, aby uzyskać więcej informacji dotyczących leczenia i możliwych działań leku rytuksymab.

## 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED OTRZYMANIEM LEKU ZEVALIN

### KIEDY NIE STOSOWAĆ LEKU ZEVALIN:

- **Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie** (*nadwrażliwość*) na ibrytumomab tiuksetan, chlorek itru, rytuksymab, inne białka pochodzenia mysiego lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zevalin (patrz substancje pomocnicze wyszczególnione w punkcie 6). W przypadku podejrzenia reakcji uczuleniowej, należy zwrócić się do lekarza.
- **Jeśli pacjentka jest lub podejrzewa się, że jest w ciąży.** Leku Zevalin nie należy stosować podczas ciąży (szczegółowe wskazówki przedstawiono w punkcie: „Środki ostrożności w trakcie ciąży”).
- **Jeśli pacjentka karmi piersią.** Leku Zevalin nie należy stosować w trakcie karmienia piersią (szczegółowe wskazówki przedstawiono w punkcie: „Karmienie piersią”). Należy o tym fakcie poinformować lekarza.

### KIEDY ZACHOWAĆ SZCZEGÓLĄ OSTROŻNOŚĆ STOSUJĄC LEK ZEVALIN:

**Jeśli u pacjenta wystąpią zmęczenie, częste zakażenia, krwawienia o większym nasileniu niż zwykle obserwowane po urazie lub gorączka,** należy poinformować lekarza. U większości chorych leczonych lekiem Zevalin występuje znaczne zmniejszenie liczby komórek krwi, a powrót do stanu prawidłowego po zakończeniu leczenia wymaga pewnego czasu. Jeśli pacjent otrzyma lek Zevalin w okresie 4 miesięcy lub krótszym po innym cyklu chemioterapii, w którym stosowano lek o nazwie *fludarabina*, może u niego wystąpić zwiększone ryzyko zmniejszenia liczby komórek krwi.

W pewnych przypadkach lekarz powinien dokładnie rozważyć, czy podać pacjentowi lek Zevalin:

- **jeśli jedna czwarta lub więcej** szpiku kostnego zawiera komórki nowotworowe,
- **jeśli pacjent był poddawany napromienianiu wiązką zewnętrzną** (rodzaj radioterapii) obejmującemu więcej niż jedną czwartą szpiku kostnego,
- **jeśli liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000/mm<sup>3</sup> lub liczba białych krwinek jest mniejsza niż 1 500/mm<sup>3</sup>,**
- **jeśli w przeszłości u pacjenta wykonano przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych krwi.**

**Jeśli pacjent został poddany pewnym innym rodzajom leczenia przeciwciałami** przed podaniem leku Zevalin, może istnieć większe ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej (nadwrażliwości). Konieczne może być wówczas wykonanie badań na obecność pewnych przeciwciał. Jeśli jest to konieczne, lekarz przekaze stosowne informacje.

**Po zakończeniu leczenia lekiem Zevalin:** Jeśli lekarz planuje leczenie pacjenta innego rodzaju przeciwciałem, należy go poinformować o wcześniejszym leczeniu lekiem Zevalin. Informacja ta może przyczynić się do uniknięcia ewentualnej reakcji alergicznej (nadwrażliwości).

**W trakcie lub po leczeniu rytuksymabem mogą wystąpić silne reakcje na infuzję.** Rytuksymab jest lekiem podawanym w dniu 1. i bezpośrednio przed podaniem leku Zevalin (patrz punkt 3. „Jak stosować lek Zevalin”). Objawy towarzyszące takim reakcjom na infuzję mogą obejmować ból w piersi, znaczne zmiany częstości akcji serca, trudności z oddychaniem, silną duszność, ból spowodowany obrzękiem naczyń krwionośnych, zaczerwienienie twarzy i obniżenie się ciśnienia krwi. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z wymienionych objawów, należy bezzwłocznie powiadomić o tym lekarza.

Wystąpienie takich objawów związanych z infuzją w trakcie lub po leczeniu lekiem Zevalin jest rzadsze, a objawy są łżejsze.

**W przypadku zauważenia reakcji na skórze lub błonie śluzowej w trakcie** lub po leczeniu lekiem Zevalin lub rytuksymabem należy bezzwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. Istnieją bowiem doniesienia, że w rzadkich przypadkach takie reakcje przeradzały się w ciężkie przypadki, nawet zagrażające życiu. Reakcja taka może wystąpić w ciągu dni lub miesięcy od podania leku Zevalin lub rytuksymabu. Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje na skórze lub błonie śluzowej, lekarz powinien przerwać podawanie choremu jakichkolwiek składników stosowanych w schemacie leczenia lekiem Zevalin.

**Nie prowadzono badań w zakresie bezpieczeństwa uodpornienia którąkolwiek szczepionką,** szczególnie szczepionkami zawierającymi żywe wirusy, po leczeniu lekiem Zevalin. Nie badano również zdolności organizmu do odpowiedzi na szczepienie.

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

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

#### **Stosowanie leku Zevalin z jedzeniem i pićm:**

Lek Zevalin jest podawany w infuzji do żyły. Z tego względu nie oczekuje się wpływu jedzenia i picia.

#### **Ciąża:**

- **Kobiety w wieku rozrodczym** powinny stosować niezawodną metodę antykoncepcji (np. tabletki antykoncepcyjne, implanty, kapturki wewnątrzmaciczne, prezerwatywy lub wkładki domaciczne). Przed rozpoczęciem leczenia, w jego trakcie i przez rok po zakończeniu leczenia nie należy zająć w ciążę.
- **Mężczyźni, którzy otrzymali lek Zevalin** i którzy mogą zostać ojcami, muszą stosować niezawodną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez rok od jego zakończenia.

#### **Karmienie piersią:**

**Przed rozpoczęciem karmienia piersią po zakończeniu leczenia należy porozmawiać z lekarzem,** ponieważ przeciwciała są wydzielane z mlekiem kobiet karmiących.

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

**Jest możliwe, że lek Zevalin będzie wpływał na zdolność pacjenta** do prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługiwanie narzędzi i urządzeń mechanicznych, gdyż jego częstym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. Należy zachować ostrożność i nie podejmować prób prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn do chwili całkowitego ustąpienia objawów.

#### **Dzieci i młodzież:**

Nie należy stosować leku Zevalin u dzieci i młodzieży. Nie prowadzono badań nad bezpieczeństwem i działaniem leku Zevalin u dzieci i młodzieży.

### **3. JAK STOSOWAĆ LEK ZEVALIN**

Lek Zevalin może podawać pacjentom wyłącznie doświadczony specjalista, a dostęp do produktu jest możliwy tylko dla odpowiednio wykwalifikowanego personelu szpitalnego. Przed podaniem leku Zevalin pacjent otrzyma inny lek o nazwie *rytuksymab* w celu wzmocnienia działania leku Zevalin. Pierwsze dwa wlewy w cyklu leczenia to wlewy rytuksymabu.

### **Pacjent złoży dwie wizyty w szpitalu w odstępie tygodniowym.**

- **Podczas pierwszej wizyty (dzień 1.)** pacjent otrzyma:
  - jeden wlew rytuksymabu.
- **Podczas drugiej wizyty (dzień 7., 8. lub 9.)** pacjent otrzyma:
  - jeden wlew rytuksymabu,
  - jeden wlew leku Zevalin bezpośrednio po wlewie rytuksymabu.

Ogółem pacjent otrzyma 3 wlewy. Jest to cały cykl leczenia.

**Wlew oznacza**, że lek zostanie podany przez kroplówkę do żyły. Wlewy leku Zevalin zajmują zwykle około 10 minut. Wykonanie wlewu rytuksymabu może wymagać 1-2 godzin.

### **Dawka leku Zevalin**

Lekarz obliczy dokładną dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawka zależy od masy ciała pacjenta i liczby płytek krwi.

### **Po podaniu leku Zevalin**

Wielkość napromieniania, na jaką będzie narażony organizm pacjenta w trakcie leczenia lekiem Zevalin, jest mniejsza niż w przypadku radioterapii.

Przy tym rodzaju radioaktywności nie występuje bezpośrednie działanie napromieniania poza organizmem pacjenta. Inne osoby w otoczeniu pacjenta nie będą wystawione na działanie napromieniania.

Niewielka ilość radioaktywnej substancji zostanie wydalona z organizmu w moczu. Pozostała część ulegnie rozpadowi w organizmie, nie pozostawiając żadnych śladów radioaktywności. W związku z radioaktywnością należy zastosować jeden prosty środek zapobiegawczy:

- Przez tydzień po wlewie leku Zevalin **należy szczególnie dokładnie myć ręce po oddaniu moczu.**

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Zevalin może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Z uwagi na fakt, że wiele działań niepożądanych leku Zevalin jest podobnych do objawów chorobowych, nie zawsze można jednoznacznie stwierdzić, czy reakcja obserwowana w badaniach klinicznych jest spowodowana działaniem leku.

- **W przypadku wątpliwości** dotyczących któregośkolwiek z objawów niepożądanych należy zasięgnąć porady lekarza.

Poniżej wymienione zostały możliwe działania niepożądane z podziałem na części ciała, których dotyczą, wraz z częstością ich występowania.

**Bardzo częste:** Prawdopodobieństwo wystąpienia wynosi 10 lub więcej na każde 100 osób.

**Częste:** Prawdopodobieństwo wystąpienia wynosi od 1 do 10 na każde 100 osób.

**Niezbyt częste:** Prawdopodobieństwo wystąpienia wynosi od 1 do 10 na każde 1000 osób.

**Rzadkie:** Prawdopodobieństwo wystąpienia wynosi od 1 do 10 na każde 10 000 osób.

**Bardzo rzadkie:** Prawdopodobieństwo wystąpienia wynosi mniej niż 1 na każde 10 000 osób.

W przypadku kilku działań niepożądanych obserwowano nawet wystąpienie zgonu, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w trakcie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Takie działania niepożądane oznaczono gwiazdką (\*). Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy tych działań niepożądanych, które opisano poniżej.

### **Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych:**

### **Zakażenia i infestacja**

**Częste:** Infekcja\*, posocznica\*, infekcje płuc, które mogą prowadzić do trudności z oddychaniem\*, infekcje dróg moczowych, które mogą powodować ból przy oddawaniu moczu, infekcje grzybicze w jamie ustnej, takie jak pleśniawka jamy ustnej.

- Jeśli u pacjenta wystąpi infekcja\* (np. gorączka, dreszcze), objawy posocznicy\* (np. 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), lub problemy z oddychaniem\*, **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.**

### **Nowotwory (łagodne i złośliwe)**

**Częste:** Ból wywołany przez obecność nowotworu, zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa (patrz niżej)\*.

**Rzadkie:** Pewien typ łagodnego nowotworu mózgu (oponiak).

U niewielkiego odsetka pacjentów z chorobą nowotworową biorących udział w pewnych badaniach z użyciem leku Zevalin odnotowano inne postacie nowotworu związane z krwią – mielodysplazję lub ostrą białaczkę szpikową (AML)\*, które mogą prowadzić nawet do śmierci.

Ryzyko wystąpienia tych wtórnych nowotworów po leczeniu środkami alkilującymi jest już dobrze znane lekarzom. Jednak ponieważ wcześniejsze leczenie środkami alkilującymi jest szeroko stosowaną procedurą przed leczeniem lekiem Zevalin, dokładna rola leku Zevalin w powstawaniu tych nowotworów nie jest dokładnie poznana, ponieważ nowotwory te mogą również powstawać na skutek działania promieniowania. Przed rozpoczęciem leczenia choroby pacjenta lekiem Zevalin lekarz starannie rozważy potencjalne zagrożenia oraz oczekiwane korzyści związane z lekiem Zevalin.

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

**Bardzo częste:** Siniaki, zmniejszona liczba płytek krwi, krwinek czerwonych lub krwinek białych\*.

**Częste:** Zmniejszenie liczby krwinek białych z gorączką (*neutropenia z gorączką*), zmniejszone liczby wszystkich komórek krwi, które mogą prowadzić do uczucia zmęczenia, częstych zakażeń, krwawienia i gorączki (*pancytopenia*)\*, zmniejszona liczba limfocytów (*limfocytopenia*).

- Jeśli u pacjenta wystąpi nieprawidłowe siniaczenie, krwawienia o większym nasileniu niż zwykle obserwowane po urazie, gorączka lub uczucie znacznego zmęczenia lub zadyszki, **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.**

### **Zaburzenia układu odpornościowego**

**Częste:** Reakcje nadwrażliwości.

### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

**Częste:** Znaczne zmniejszenie łaknienia prowadzące do utraty masy ciała (jadłowstręt).

### **Zaburzenia psychiczne**

**Częste:** Niepokój, zaburzenia snu.

### **Zaburzenia układu nerwowego**

**Częste:** Zawroty głowy, bóle głowy.

### **Zaburzenia serca**

**Niezbyt częste:** Przyspieszona częstość akcji serca.

### **Zaburzenia naczyniowe**

**Częste:** krwawienie z powodu zmniejszonej liczby płytek krwi\*.

**Rzadkie:** Krwawienie wewnątrz głowy z powodu zmniejszonej liczby płytek krwi\*.

- Jeśli u pacjenta po urazie wystąpi jakiegokolwiek nieprawidłowe krwawienie, **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.**

#### ***Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia***

**Częste:** Kaszel, katar.

#### ***Zaburzenia żołądkowo-jelitowe***

**Bardzo częste:** Nudności.

**Częste:** Wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, podrażnienie gardła, zaparcie. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

**Częste objawy:** Wysypka, świąd.

#### ***Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości***

**Częste:** Ból stawów, ból pleców, ból mięśni, ból karku.

#### ***Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania***

**Bardzo częste:** Osłabienie, gorączka, dreszcze (drżenie).

**Częste:** Ból, objawy grypopodobne, ogólne złe samopoczucie, obrzęk wywołany gromadzeniem się płynu w ramionach i nogach oraz innych tkankach, nasilone pocenie się.

#### **Spontaniczne doniesienia po wprowadzeniu leku do obrotu:**

**Rzadkie:** Odnotowano reakcje skóry i (lub) błon śluzowych z zejściem śmiertelnym.

- **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.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po przeprowadzeniu znakowania radioizotopem: Przechowywać w temperaturze 2°C do 8°C i chronić przed światłem.

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

## **6. INNE INFORMACJE**

### **Co zawiera lek Zevalin**

- **Substancją czynną leku jest ibrytumomab tiuksetan (3,2 mg/2 ml).**
- **Inne składniki leku to:**  
sodu chlorek, sodu octan, sodu wodorotlenek, roztwór albuminy ludzkiej, disodu wodorofosforan dwunastowodny, potasu dwuwodorofosforan, potasu chlorek, kwas solny (rozcieńczony), kwas pentenowy i woda do wstrzykiwań.

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

Zevalin jest zestawem do sporządzenia produktu radiofarmaceutycznego do infuzji  
Przejrzysty, bezbarwny roztwór

Zawartość:

- jedna fiolka z preparatem ibrytumomab tiuksetan
- jedna fiolka z sodu octanem
- jedna fiolka z roztworem buforowym
- jedna pusta fiolka reakcyjna

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Bayer Schering Pharma AG, 13342 Berlin, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji, należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

|                                |                                                                   |                           |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>België/Belgique/Belgien</b> | N.V. Schering S.A.                                                | Tel. + 32 2-712 85 00     |
| <b>България</b>                | ТП „Шеринг АД”                                                    | Тел: + 359 2 976 9100     |
| <b>Česká republika</b>         | Schering s.r.o. – člen koncernu                                   | Tel: +420 2 71 73 0 6 61  |
| <b>Danmark</b>                 | Schering A/S                                                      | Tel.+ 45 43 29 09 99      |
| <b>Deutschland</b>             | Schering Deutschland GmbH                                         | Tel. +49 30 3 49 89 0     |
| <b>Eesti</b>                   | UAB Schering Eesti filiaal                                        | Tel. +37 26-55 85 65      |
| <b>Ελλάδα (Elláda)</b>         | Schering Ελλάς Α.Ε.                                               | τηλ. +30 210-28 97 800    |
| <b>España.</b>                 | Schering España S.A                                               | Tel: +34 900 444 455      |
| <b>France</b>                  | Schering S.A.                                                     | Tel. +33 3 - 20 20 80 80  |
| <b>Ireland</b>                 | HE Clissmann                                                      | Tel. +353 1 2999313       |
| <b>Ísland</b>                  | Icepharma                                                         | Tel: + 354 5408000        |
| <b>Italia</b>                  | Schering SpA                                                      | Tel. +39 02 21 65 1       |
| <b>Κύπρος (Kypros)</b>         | A. Potamitis Medicare Ltd.                                        | Τηλ: +357 22 31 36 11     |
| <b>Latvija</b>                 | Schering UAB pārstāvniecība Latvijā                               | Tel.: +37 17 84 55 63     |
| <b>Lietuva</b>                 | UAB “Schering”                                                    | Tel.: +370 5 23 36 868    |
| <b>Luxembourg/Luxemburg</b>    | patrz także <b>België/Belgique/Belgien:</b><br>N.V. Schering S.A. | Tel. +32 2-712 85 00      |
| <b>Magyarország</b>            | Schering KFT                                                      | Tel. +36 1 45 38 010      |
| <b>Malta.</b>                  | Alfred Gera & Sons Ltd                                            | Tel. +35 621 44 61 13     |
| <b>Nederland</b>               | Schering Nederland B.V.                                           | Tel. +31 294 46 24 24     |
| <b>Norge</b>                   | Schering Norge AS                                                 | Tlf: + 47 67 59 20 00     |
| <b>Österreich</b>              | Schering Austria GmbH                                             | Tel. +43 1 970 37         |
| <b>Polska</b>                  | Schering Polska Sp. z o.o.                                        | Tel. +48 22 - 645 13 00   |
| <b>Portugal</b>                | Schering Lusitana Lda.                                            | Tel. +351 21 926 99 00    |
| <b>Romania</b>                 | Schering AG Representative Office                                 | Tel.: +40 21 310 49 18    |
| <b>Slovenija</b>               | Schering Ljubljana d.o.o                                          | Tel. +38 61-300 10 50     |
| <b>Slovenská republika</b>     | Schering Slovakia s.r.o.                                          | Tel. +421 2-54 41 03 17   |
| <b>Suomi/Finland</b>           | Schering Oy                                                       | Puh./Tel.: +358 9-708 811 |
| <b>Sverige</b>                 | Schering Nordiska AB                                              | Tel. + 46 8 728 42 00     |
| <b>United Kingdom</b>          | Schering Health Care Ltd.                                         | Tel.: +44 845 60 96 767   |

### Data zatwierdzenia ulotki: {data}

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”.

Oznacza to, że z powodu ograniczeń etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o leku raz do roku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.