ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению
(информация для специалистов)
ПРЕПАРАТА

Зевалин (Zevalin®)
Набор для приготовления радиофармацевтического раствора для внутривенного введения

Регистрационный номер: ЛСР-003171/09

Изменение № 2

Срок введения изменений с "25" 11 2009 г.

Старая редакция	Новая редакция
С осторожностью	**С осторожностью**
Ввиду отсутствия доказательств безопасности и эффективности Зевалин не рекомендуется назначать нижеуказанным категориям пациентов:	Ввиду отсутствия доказательств безопасности и эффективности Зевалин нельзя назначать нижеуказанным категориям пациентов:
- пациенты с инфильтрацией клетками лимфомы более 25% костного мозга,	- пациенты с инфильтрацией клетками лимфомы более 25% костного мозга,
-пациенты, предварительно получавшие лучевую терапию, затрагивающую более 25% активного костного мозга,	-пациенты, предварительно получавшие лучевую терапию, затрагивающую более 25% активного костного мозга,
- пациенты с количеством тромбоцитов менее 1×10^5/мкл (при монотерапии Зевалином) и с количеством тромбоцитов менее $1,5\times10^5$/мкл (при консолидирующей терапии Зевалином)	- пациенты с количеством тромбоцитов менее 1×10^5/мкл (при монотерапии Зевалином) и с количеством тромбоцитов менее $1,5\times10^5$/мкл (при консолидирующей терапии Зевалином)
- пациенты с количеством нейтрофилов менее 1.5×10^3/мкл , а также	- пациенты с количеством нейтрофилов менее 1.5×10^3/мкл , а также
- пациенты, предварительно перенесшие пересадку костного мозга или стволовых клеток.	- пациенты, предварительно перенесшие пересадку костного мозга или стволовых клеток.
Ввиду возможного истощения костного мозга необходима особая осторожность при применении препарата.	Ввиду возможного истощения костного мозга необходима особая осторожность при применении препарата.
Зевалин не рекомендуется назначать	Зевалин нельзя назначать пациентам, у

пациентам, у которых вероятно развитие признаков гематологической токсичности, представляющих угрозу для жизни.	которых вероятно развитие признаков гематологической токсичности, представляющих угрозу для жизни.
Беременность и кормление грудью Исследований репродуктивной функции у животных с использованием ибритумомаба тиуксетана не проводилось. Так как IgG способен проникать через плацентарный барьер, Зевалин, содержащий в своем составе радиоактивный иттрий-90, не должен быть использован в течение всего периода беременности. Беременность должна быть исключена перед началом лечения. Женщины и мужчины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции в течение лечения Зевалином, а также в течение 12 месяцев после терапии. При необходимости введения препарата женщинам детородного возраста всегда следует установить возможность наличия беременности. Женщина, у которой отсутствовало менструальное кровотечение, должна считаться беременной до тех пор, пока не будет доказано обратное, при данных обстоятельствах следует рассматривать целесообразность назначения альтернативных методов терапии, не предусматривающих облучение. Возможность выделения ибритумомаба тиуксетана в грудное молоко не известна. Поскольку IgG выделяется в грудное молоко, а также в связи с тем, что возможность всасывания и иммунодепрессии у младенца, при применении ибритумомаба тиуксетана, не установлена, женщины должны прекратить грудное вскармливание.	**Беременность и кормление грудью** Исследований репродуктивной функции у животных с использованием ибритумомаба тиуксетана не проводилось. Так как IgG способен проникать через плацентарный барьер, Зевалин, содержащий в своем составе радиоактивный иттрий-90, не должен быть использован в течение всего периода беременности. Беременность должна быть исключена перед началом лечения. Женщины и мужчины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции в течение лечения Зевалином, а также в течение 12 месяцев после терапии. При необходимости введения препарата женщинам детородного возраста всегда следует установить возможность наличия беременности. Женщина, у которой отсутствовало менструальное кровотечение, должна считаться беременной до тех пор, пока не будет доказано обратное, при данных обстоятельствах следует рассматривать целесообразность назначения альтернативных методов терапии, не предусматривающих облучение. Возможность выделения ибритумомаба тиуксетана в грудное молоко не известна. Поскольку IgG выделяется в грудное молоко, а также в связи с тем, что возможность всасывания и иммунодепрессии у младенца, при применении ибритумомаба тиуксетана, не установлена, женщины должны прекратить грудное вскармливание во время лечения и в течение 12 месяцев после окончания лечения.

	Фертильность Исследований на животных для определения влияния Зевалина на фертильность у мужчин и женщин не проводилось. Существует потенциальный риск токсических воздействий ионизирующего излучения от меченного иттрием-90 Зевалина на женские и мужские половые железы (см. "Особые указания"). Пациенты должны быть соответствующим образом проинформированы.
Способ применения и дозы Инфузии должны производиться под тщательным контролем опытного врача при непосредственном наличии полного набора реанимационного оборудования. (для соблюдения правил работы с радиоактивными веществами см. разделы «Особые указания» и «Инструкцию по использованию/ приготовлению препарата). Зевалин должен использоваться только после предварительного введения ритуксимаба. Способ применения и дозы для ритуксимаба указаны в соответствующей инструкции по медицинскому применению. Приготовленный раствор препарата должен вводиться в течение 10 минут путем медленной внутривенной инфузии. Не вводить болюсно. Перед непосредственным введением пациенту готовый к использованию препарат должен быть проверен по показателю – радиохимическая чистота, в случае если данный показатель менее 95% препарат не может быть введен. **Способ приготовления и контроля качества препарата** Способ приготовления препарата указан в приложении к инструкции по	**Способ применения и дозы** Инфузии должны производиться под тщательным контролем опытного врача при непосредственном наличии полного набора реанимационного оборудования. (для соблюдения правил работы с радиоактивными веществами см. разделы «Особые указания» и «Инструкцию по использованию/приготовлению препарата). Зевалин должен использоваться только после предварительного введения ритуксимаба. Способ применения и дозы для ритуксимаба указаны в соответствующей инструкции по медицинскому применению. Приготовленный раствор препарата должен вводиться в течение 10 минут путем медленной внутривенной инфузии. Не вводить болюсно. Перед непосредственным введением пациенту готовый к использованию препарат должен быть проверен по показателю – радиохимическая чистота, в случае если данный показатель менее 95% препарат не может быть введен. **Способ приготовления и контроля качества препарата** Способ приготовления препарата указан в приложении к инструкции по

медицинскому применению.	медицинскому применению.
Рекомендуемые дозы • Для пациентов, получающих Зевалин в качестве монотерапии: - для пациентов с содержанием тромбоцитов 1.5×10^5/мкл и более: от 15МБк/кг массы тела до максимальной дозы – 1200МБк/кг; - для пациентов с содержанием тромбоцитов более 1×10^5/мкл, но менее чем 1.5×10^5/мкл: от 11МБк/кг массы тела до максимальной дозы – 1200МБк/кг. • Для пациентов, получающих Зевалин в качестве консолидирующей терапии: - для пациентов с содержанием тромбоцитов 1.5×10^5/мкл и более: от 15МБк/кг массы тела до максимальной дозы – 1200МБк/кг; - для пациентов с содержанием тромбоцитов менее 1,5 $\times10^5$/мкл консолидирующая терапия не проводится	**Рекомендуемые дозы** • Для пациентов, получающих Зевалин в качестве монотерапии: - для пациентов с содержанием тромбоцитов 1.5×10^5/мкл и более: от 15МБк/кг массы тела до максимальной дозы – 1200МБк/кг; - для пациентов с содержанием тромбоцитов более 1×10^5/мкл, но менее чем 1.5×10^5/мкл: от 11МБк/кг массы тела до максимальной дозы – 1200МБк/кг. • Для пациентов, получающих Зевалин в качестве консолидирующей терапии: - для пациентов с содержанием тромбоцитов 1.5×10^5/мкл и более: от 15МБк/кг массы тела до максимальной дозы – 1200МБк/кг; - для пациентов с содержанием тромбоцитов менее 1,5 $\times10^5$/мкл консолидирующая терапия не проводится
Зевалин, меченный иттрием-90, можно вводить непосредственно в инфузионный катетер. На участке между пациентом и входным устройством инфузионной системы следует установить слабо связывающий белки фильтр с порами 0,2 или 0,22 мкм. После инфузии Зевалина, меченного иттрием-90, систему следует промыть не менее чем 10 мл раствора хлорида натрия с концентрацией 9 мг/мл (0,9%).	Зевалин, меченный иттрием-90, можно вводить непосредственно в инфузионный катетер. На участке между пациентом и входным устройством инфузионной системы следует установить слабо связывающий белки фильтр с порами 0,2 или 0,22 мкм. После инфузии Зевалина, меченного иттрием-90, систему следует промыть не менее чем 10 мл раствора хлорида натрия с концентрацией 9 мг/мл (0,9%).
Терапия состоит из двух внутривенных инъекций ритуксимаба и одной инъекции Зевалина в следующем порядке: День 1: Внутривенная инфузия ритуксимаба в дозе 250 мг/м^2 поверхности тела.	Терапия состоит из двух внутривенных инъекций ритуксимаба и одной инъекции Зевалина в следующем порядке: День 1: Внутривенная инфузия ритуксимаба в дозе 250 мг/м^2 поверхности тела.

День 7, 8 или 9: внутривенная инфузия ритуксимаба в дозе 250 мг/м^2 поверхности тела незадолго перед введением Зевалина. Зевалин вводится в течение 10 минут путем внутривенной инфузии в дозе не более максимальной (1200 МБк/кг). Повторный курс Данные о повторных курсах лечения пациентов Зевалином отсутствуют. **Дети** Опыт применения препарата у пациентов младше 18 лет отсутствует.	День 7, 8 или 9: внутривенная инфузия ритуксимаба в дозе 250 мг/м^2 поверхности тела незадолго (в пределах 4 часов) перед введением Зевалина. Зевалин вводится в течение 10 минут путем внутривенной инфузии в дозе не более максимальной (1200 МБк/кг). Повторный курс Данные о повторных курсах лечения пациентов Зевалином отсутствуют. ***Дополнительная информация по особым популяциям больных*** • Дети и подростки Зевалин не рекомендован к применению у детей и подростков младше 18 лет ввиду отсутствия данных по безопасности и эффективности препарата в этой популяции больных. • Пожилые больные Данные по применению Зевалина у пожилых больных (≥ 65 лет) ограничены. Общих различий в безопасности и эффективности препарата между пациентами этой группы и более молодыми пациентами отмечено не было. • Больные со сниженной функцией печени Безопасность и эффективность препарата у больных со сниженной функцией печени не изучались. • Больные с почечной недостаточностью Безопасность и эффективность препарата у больных с почечной недостаточностью не изучались.

Лучевые нагрузки

Органы	**Средняя поглощенная доза (мГр/МБк)**

Лучевые нагрузки

Органы	**Средняя поглощенная доза (мГр/МБк)**

Селезенка	9.4		Селезенка	9.4	
Печень	4.8		Печень	4.8	
Нижний отдел толстой кишки	4.7		Нижний отдел толстой кишки	4.7	
Верхний отдел толстой кишки	3.6		Верхний отдел толстой кишки	3.6	
Сердце	2.9		Сердце	2.9	
Легкие	2		Легкие	2	
Яички	1.5		Яички	1.5	
Тонкая кишка	1.4		Тонкая кишка	1.4	
Красный костный мозг	1.3		Красный костный мозг	1.3	
Стенка мочевого пузыря	0.9		Стенка мочевого пузыря	0.9	
Кости	0.9		Кости	0.9	
Яичники	0.4		Яичники	0.4	
Матка	0.4		Матка	0.4	
Надпочечник	0.3		Надпочечник	0.3	
Мозг	0.3		Мозг	0.3	
Молочная железа	0.3		Молочная железа	0.3	
Желчный пузырь	0.3		Желчный пузырь	0.3	
Мышцы	0.3		Мышцы	0.3	
Поджелудочная железа	0.3		Поджелудочная железа	0.3	
Кожа	0.3		Кожа	0.3	
Желудок	0.3		Желудок	0.3	
Вилочковая железа	0.3		Вилочковая железа	0.3	
Щитовидная железа	0.3		Щитовидная железа	0.3	
Почки	0.1		Почки	0.1	
Все тело	0.5 мЗв/МБк		Все тело	0.5 мЗв/МБк	

Побочное действие	**Побочное действие**
Доза радиации, полученная во время лечения, может вызывать развитие вторичных злокачественных заболеваний и дефектов генома. Необходима гарантия того, что риск, связанный с радиацией, меньше чем риск, обусловленный самим заболеванием.	Доза радиации, полученная во время лечения меченным Зевалином, может вызывать развитие вторичных злокачественных заболеваний и дефектов генома. Необходима гарантия того, что риск, связанный с радиацией, меньше чем риск, обусловленный самим заболеванием.
	Поскольку схема лечения Зевалином включает применение ритуксимаба см. также информацию по применению ритуксимаба. У большинства пациентов можно ожидать развития нежелательных побочных реакций.
У пациентов можно ожидать развитие нежелательных побочных реакций. Приведенные ниже показатели частоты нежелательных реакций (очень часто ≥ 10 до <10 %, не часто < 1 %) основаны на данных клинических исследований вне зависимости от причинной связи.	Общий профиль безопасности Зевалина после предварительного введения ритуксимаба основан на полученных в процессе 5 клинических исследований данных 349 больных с рецидивировавшими или рефрактерными В-клеточными НХЛ низкой степени злокачественности, фолликулярными или трансформировавшимися В-клеточными НХЛ, на данных клинического исследования с участием 204 больных, получавших Зевалина в качестве консолидирующей терапии после первой линии индукции ремиссии, а также на данных пострегистрационного наблюдения.
Постмаркетинговые данные о побочных реакциях, представлены отдельно и могут быть связаны с применением как Зевалина, так и ритуксимаба.	Чаще всего у больных, получающих Зевалин после предварительного введения ритуксимаба, отмечаются такие нежелательные реакции, как тромбоцитопения, лейкоцитопения, нейтропения, анемия, инфекции, пирексия, тошнота, астения, озноб, петехии и утомляемость.
<u>Анафилактические реакции и повышенная чувствительность</u>	Наиболее серьезными нежелательными лекарственными реакциями у больных получающих Зевалин после предварительного введения ритуксимаба, являются:
Анафилактические реакции и другие реакции повышенной чувствительности после внутривенного введения белков отмечались менее, чем у 1% пациентов.	

На случай развития аллергической реакции при введении Зевалина необходимо держать наготове лекарственные средства для лечения реакций повышенной чувствительности, например, адреналин, антигистаминные и глюкокортикостероидные препараты.

Гематологические побочные реакции

В клинических исследованиях очень часто наблюдалась дозазависимая гематологическая токсичность. Среднее время сокращения количества тромбоцитов и гранулоцитов в крови до самого низкого показателя составляло около 60 дней после начала терапии. Отмечалась тромбоцитопения 3 или 4 степени со средним временем восстановления на 13 и 21 день, а также нейтропения 3 или 4 степени со средним временем восстановления 8 и 14 дней соответственно. Применение Зевалина в качестве консолидирующей терапии после достижения ремиссии среднее время восстановления для тромбоцитопении 3 степени составило 20 дней и 30 дней для тромбоцитопении 4 степени, а для нейтропении 3 или 4 степени 20 и 28 дней соответственно.

Инфекционные заболевания

В ходе первых 13 недель после лечения Зевалином у пациентов очень часто развивались инфекционные заболевания. Часто отмечались инфекции 3 и 4 степени. В период последующего наблюдения инфекции возникали часто. При этом инфекции 3 степени наблюдались часто, а 4 степени – не часто.

Вторичные злокачественные заболевания

Миелодисплазия/острая миелоидная лейкемия отмечалась у 5 из 211 пациентов, которых лечили Зевалином.

- Тяжелые и продолжительные цитопении (см. также "Особые предостережения")
- Инфекции
- Кровотечение на фоне тромбоцитопении
- Тяжелые реакции со стороны кожи и слизистых оболочек (см. также "Особые предостережения")
- Миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз

В связи с каждой из следующих серьезных нежелательных лекарственных реакций отмечались летальные исходы либо в процессе клинических исследований, либо в период пострегистрационного наблюдения.

- Инфекция
- Сепсис
- Пневмония
- Миелодиспластический синдром/ острый миелоидный лейкоз
- Анемия
- Панцитопения
- Кровотечение на фоне тромбоцитопении
- Внутричерепное кровотечение на фоне тромбоцитопении
- Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек, включая синдром Стивена-Джонсона

В нижеследующей таблице приводятся показатели частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций, связь которых с лечением Зевалином после предварительного введения ритуксимаба, была сочтена, по крайней

О риске развития вторичной миелодисплазии или лейкемии после терапии алкилирующими средствами хорошо известно. Поскольку все эти пациенты проходили предварительный курс лечения алкилирующими средствами, полученные результаты не представляют достаточной информации о способности Зевалина повышать риск миелодисплазии, а также о степени данного риска.

Частотность нежелательных реакций по системам органов.

В следующей таблице указана частотность побочных явлений в зависимости от системы организма.

В целом, инфекции, вызванные различными причинами, возникали очень часто, но они приводятся в данной таблице по специальными названиями.

Органы и системы (классификация MedDRA SOCs)	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**

мере, возможной. Эти нежелательные лекарственные реакции указываются на основе полученных в процессе 5 клинических исследований данных 349 больных с рецидивировавшими или рефрактерными В-клеточ-ными НХЛ низкой степени злокачественности, фолликулярными или трансформировавшимися В-клеточными НХЛ. Кроме того, нежелательные реакции, помеченные **, были зафиксированы в процессе клинического исследования с участием 204 больных, получавших Зевалина в качестве консолидирующей терапии после первой линии индукции ремиссии. Нежелательные реакции, которые отмечались только в период пострегистрационного наблюдения, и рассчитать частоту их возникновения не представлялось возможным, приведены в графе "неизвестно".

Перечисленные ниже нежелательные реакции указываются в соответствии с классами систем органов (MedDRA).

Группировка по частоте определена в соответствии со следующим условием:

очень часто: ≥1/10, часто: ≥1/100 до <1/10, нечасто: ≥ 1/1000 до <1/100, редко:: ≥ 1/10 000 до <1/1000, очень редко: <1/10 000.

Таблица 1. **Нежелательные лекарственные реакции, отмечавшиеся в процессе клинических исследований или в период пострегистрационого наблюдения у больных, получавших лечение Зевалином после предварительного введения ритуксимаба**

Органы и системы (классификация MedDRA SOCs)	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Неизвестно**

Кровеносная и лимфатическая система	Анемия* Лейкоцитопения Нейтропения Тромбоцитопения	Фибрильная нейтропения Лимфоцитопения Панцитопения		
Сердечно-сосудистая система			Тахикардия	
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота	Боль в животе Запор Диарея Диспепсия Раздражение гортани Рвота		
Общие симптомы и местные реакции	Астения Гипертермия Озноб Повышенная утомляемость	Гриппоподобный синдром Недомогание Боли Периферический отек		

Кровеносная и лимфатическая системы	Анемия* Лейкоцитопения Нейтропения Тромбоцитопения	Фибрильная нейтропения Лимфоцитопения Панцитопения*			
Сердечно-сосудистая система			Тахикардия		
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота	Боль в животе Запор Диарея Диспепсия Раздражение гортани Рвота			
Общие симптомы и местные реакции	Астения Гипертермия Озноб Повышенная утомляемость**	Гриппоподобный синдром Недомогание Боли Периферический отек Повышенное потоотделение			

Иммунной система		Повышенная чувствительность		
Инфекции и инвазии		Инфекция* Кандидоз полости рта Пневмония* Сепсис* Инфекции мочевых путей		
Метаболические и алиментарные нарушения		Анорексия		
Скелетно-мышечная система		Артралгия Боль в спине Миалгия Боль в шее		

Иммунная система		Повышенная чувствительность			
Инфекции и инвазии	Инфекция*	Сепсис* Пневмония* Инфекции мочевых путей Кандидоз полости рта			
Метаболические и алиментарные нарушения		Анорексия			
Скелетно-мышечная система		Артралгия Боль в спине Миалгия Боль в шее			

Новообразования (доброкачественные и злокачественные)		Боли в области опухоли Миелодиспластический синдром Острая миелоидная лейкемия		Менингиома
Нервная система		Головокружение (кроме вертиго) Головная боль Бессонница		
Психиатрические расстройства		Тревожность		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель Насморк		

Новообразования (доброкачественные и злокачественные)		Боли в области опухоли Миелодиспластический синдром Острая миелоидная лейкемия*		Менингиома	
Нервная система		Головокружение (кроме вертиго) Головная боль Бессонница			
Психиатрические расстройства		Тревожность			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель Насморк			

Кожа и подкожные ткани		Зуд Сыпь Повышенное потоотделение			**Кожа и подкожные ткани**		Зуд Сыпь			Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек (включая синдром Стивена-Джонсона)*
Сосудистые нарушения	Петехии	Кровотечение при тромбоцитопении* Гипертензия Гипотензия		Внутричерепное кровотечение при тромбоцитопении*	**Сосудистые нарушения**	Петехии**	Кровотечение при тромбоцитопении* Гипертензия** Гипотензия**		Внутричерепное кровотечение при тромбоцитопении*	

Нарушения репродуктивной системы и заболевания молочной железы		Аменорея		

*В том числе с летальным исходом

Прогрессирование заболевания является естественным развитием заболевания.

Постмаркетинговые данные (по классификации MedDRA SoCs)

Кожа и подкожные ткани: редко реакция со стороны кожи и слизистых оболочек, включая синдром Стивена-Джонсона, в т.ч. с летальным исходом.

Общие симптомы и местные реакции: единичные сообщения о кровоизлиянии с последующей реакцией в месте инфузии, такой как дерматит, шелушение кожи, язва в месте инъекции. Имеются единичные сообщения о связанном с применением Зевалина облучением, способным вызывать поражение тканей, окружающих лимфому, а также осложнениями, связанными с прорастанием лимфомы.

Нарушения репродуктивной системы и заболевания молочной железы		Аменорея**			

*В том числе с летальным исходом

** Отмечались в процессе исследования с участием 204 больных, получавших Зевалин в качестве консолидации после первой линии индукции ремиссии

Для описания той или иной реакции, ее синонимов, а также сопутствующих состояний используется наиболее подходящий термин из MedDRA.

Гемолимфатическая система

Гематологическая токсичность очень часто отмечалась в процессе клинических исследований и является дозоограничивающим фактором (см. также "Особые предостережения").

Медианное время сокращения количества тромбоцитов и гранулоцитов в крови до самого нижнего уровня составляло около 60 дней после начала терапии. В процессе клинических исследований в популяции больных с рецидивировавшими или рефрактерными НХЛ отмечались тромбоцитопения 3-ей или 4-ой степени с медианой времени до восстановления 13 и 21 день, а также нейтропения 3-ей или 4-ой степени с медианой времени до восстановления 8 и 14 дней. После применения Зевалина в качестве консолидации после первой линии индукции ремиссии медиана времени до восстановления составляла 20 и 35 дней при тромбоцитопении 3-ей и 4-ой степени и 20 и 28 дней при нейтропении 3-ей и 4-ой степени.

	• Инфекции и инвазии - Полученные в процессе 5 клинических исследований данные 349 больных с рецидивировавшими или рефрактерными НХЛ низкой степени злокачественности, фолликулярными или трансформировавшимися НХЛ: В ходе первых 13 недель после лечения Зевалином у пациентов очень часто развивались инфекции. Часто отмечались инфекции 3-ей и 4-ой степени. В период последующего наблюдения инфекции возникали часто. При этом инфекции 3-й степени наблюдались часто, а 4-ой степени – нечасто. - Данные по 204 больным, получавшим Зевалин в качестве консолидации после первой линии индукции ремиссии: Инфекции отмечались очень часто. Инфекции могут быть бактериальными, грибковыми, вирусными, включая реактивацию латентных вирусов. • Общие симптомы и местные реакции Поступали сообщения о случаях экстравазации с последующими реакциями в месте введения, такими как дерматит, десквамация и изъязвление участка кожи. Связанное с введением Зевалина облучение может вызывать повреждение окружающей лимфому ткани, а также осложнения вследствие отека лимфомы. • Иммунная система - Полученные в процессе 5 клинических исследований данные 349 больных с рецидивировавшими или рефрактерными НХЛ низкой степени злокачественности, фолликулярными или трансформировавшимися НХЛ. Реакции повышенной чувствительности после введения Зевалина отмечаются часто. Тяжелые (3/4 степени) реакции

	повышенной чувствительности, в том числе анафилаксия развиваются менее чем у 1% больных (см. также "Особые указания").
Взаимодействие с другими лекарственными средствами О взаимодействии с другими медицинскими препаратами неизвестно. Однако данное лекарственное средство не должно смешиваться с другими лекарственными средствами. Официальных исследований взаимодействия с лекарственными средствами не проводилось. Несовместимости Зевалина с инфузионными системами не наблюдалось.	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** О взаимодействии с другими медицинскими препаратами неизвестно. Однако данное лекарственное средство не должно смешиваться с другими лекарственными средствами. Официальных исследований взаимодействия с лекарственными средствами не проводилось. Пациенты не должны получать лечения ростовыми факторами, такими как G-CSF менее, чем за три недели до лечения Зевалином, а также менее чем через две недели после окончания лечения (см. "Особые указания"). В рамках клинического исследования было показано, что применение флударабин-содержащих схем за 4 месяца и менее до начала лечения Зевалином может повышать риск гематологической токсичности (см. "Особые указания"). Безопасность и эффективность иммунизации какими-либо вакцинами, в частности, живыми вирусными вакцинами, после терапии Зевалином не изучалась (см. "Особые указания"). Несовместимости Зевалина с инфузионными системами не наблюдалось.
Особые указания Работа с готовым к применению препаратом Зевалин должна осуществляться в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной	**Особые указания** Работа с готовым к применению препаратом Зевалин должна осуществляться в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной

безопасности» (ОСПОРБ-99). Поскольку Зевалин должен применяться только после предварительного введения ритуксимаба, следует ознакомиться с инструкцией по применению ритуксимаба.	безопасности» (ОСПОРБ-99). Поскольку Зевалин должен применяться только после предварительного введения ритуксимаба, следует ознакомиться с инструкцией по применению ритуксимаба.
Радиофармацевтические препараты должны использоваться только квалифицированными сотрудниками, имеющими соответствующую подготовку и разрешение на работу с радиоактивными веществами.	Радиофармацевтические препараты должны использоваться только квалифицированными сотрудниками, имеющими соответствующую подготовку и разрешение на работу с радиоактивными веществами.
Лицо, ответственное за приготовление радиофармацевтических препаратов, должно работать в соответствии с требованиями как радиационной безопасности, так и фармацевтического качества. Необходимо применять соответствующие правила асептики, отвечающие требованиям Надлежащей производственной практики (GMP) по фармацевтическим препаратам.	Лицо, ответственное за приготовление радиофармацевтических препаратов, должно работать в соответствии с требованиями как радиационной безопасности, так и фармацевтического качества. Необходимо применять соответствующие правила асептики, отвечающие требованиям Надлежащей производственной практики (GMP) по фармацевтическим препаратам.
	• Гематологическая токсичность Необходима особая осторожность в отношении возможного истощения костного мозга.
У большинства пациентов назначение Зевалина приводило к тяжелой пролонгированной цитопении, как правило, обратимой.	У большинства пациентов назначение Зевалина (с предварительным введением ритуксимаба) приводило к тяжелой пролонгированной цитопении, как правило, обратимой (см. «Побочное действие»). После введения Зевалина небходимо еженедельное контролирование всех клеточных показателей крови и количества тромбоцитов до восстановления их уровня или до тех пор пока это необходимо в соответствии с клинической картиной заболевания.
Риск развития гематологической токсичности может увеличиваться при применении Зевалина непосредственно после лечения флурарабином (менее,	Риск развития гематологической токсичности может увеличиваться после предшествующей терапии флударабином.

чем через четыре месяца). Консолидирующая терапия Зевалином может проводиться у пациентов после химиотерапии при достижении показателей крови: содержание нейтрофилов свыше 1,500/мкл и тромбоцитов свыше 1,5 x 10^5 мкл.	• Лечение факторами роста
Ввиду возможной сенсибилизации радиацией быстроделящихся миелоидных клеток, пациенты не должны получать лечение ростовыми факторами, такими как G-CSF мене, чем за две недели до лечения Зевалином, а также менее чем через две недели после окончания лечения.	Ввиду возможной сенсибилизации радиацией быстроделящихся миелоидных клеток и для того, чтобы правильно оценить адекватность резерва костного мозга, пациенты не должны получать лечения ростовыми факторами, такими как G-CSF менее, чем за три недели до лечения Зевалином, а также менее чем через две недели после окончания лечения (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Сообщалось о редких тяжелых реакциях со стороны кожи и слизистых оболочек, включая синдром Стивена-Джонсона, в т.ч. с летальным исходом, связанным с применением Зевалина и ритуксимаба. Начало возникновение реакций варьировало от дней до месяцев. Пациенты с такими реакциями не должны далее получать лечение Зевалином любой схемы.	
	• Человеческие антимышиные антитела (HAMA).
Пациенты, получавшие до терапии Зевалином мышиные белки, должны сдать анализы на человеческие антимышиные антитела (human anti-mouse antibodies, HAMA). У пациентов с HAMA на фоне лечения Зевалином или другими мышиными белками могут развиваться аллергические реакции или реакции повышенной чувствительности.	Пациенты, получавшие до терапии Зевалином мышиные белки, должны сдать анализы на человеческие антимышиные антитела (human anti-murine antibodies, HAMA). У пациентов с HAMA на фоне лечения Зевалином или другими мышиными белками могут развиваться аллергические реакции или реакции повышенной чувствительности. После терапии Зевалином перед прохождением следующего курса лечения мышиными белками пациенты, как правило, должны сдать анализ на наличие HAMA.
	• Тяжелые реакции со стороны кожи и слизистых оболочек

	Сообщалось о тяжелых реакциях со стороны кожи и слизистых оболочек, включая синдром Стивена-Джонсона, в т. ч с летальным исходом, связанных с применением Зевалина с предварительным введением ритуксимаба. Начало возникновения реакций варьировало от дней до месяцев. При развитии у пациента тяжелой реакции со стороны кожи или слизистых оболочек лечение Зевалином должно быть прекращено.
Во время или после инфузии Ритуксимаба возможно развитие тяжелых реакций: боли в груди, кардиогенного шока, инфаркта миокарда, отека легких, фибрилляции желудочков, остановки дыхания, бронхоспазма, одышки, гипоксии, ангионевротического отека, прилива крови, гипотензии, респираторного дистресс-синдрома, инфильтрации легких. Реакции, связанные с инфузией Зевалина, встречаются реже и они менее тяжелые.	• Реакции на инфузию. Во время инфузии Зевалина после предварительного введения Ритуксимаба или впоследствии возможно развитие реакций на инфузию. Признаки и симптомы таких реакций могут включать: головокружение, кашель, тошноту, рвоту, сыпь, зуд, тахикардию, астению, пирексию и озноб (см. «Побочное действие»). В случае потенциальной тяжелой реакции на инфузию введение препарата должно быть прекращено.
Менее чем у 1% пациентов после внутривенного введения Зевалина отмечались анафилактические реакции или другие реакции повышенной чувствительности. На случай развития аллергической реакции во время во время введения Ритуксимаба или радиактивномеченного Зевалина необходимо держать в непосредственной готовности медицинские средства для лечения реакций повышенной чувствительности, например, адреналин, антигистаминные	• Реакции повышенной чувствительности. После введения Зевалина часто наблюдались реакции повышенной чувствительности. Тяжелые реакции, в том числе анафилактические реакции, развиваются менее чем у 1% пациентов. В случае появления реакций повышенной чувствительности инфузия Зевалина должна быть немедленно прекращена. На случай развития аллергической реакции во время введения Ритуксимаба или меченного Зевалина необходимо держать в непосредственной готовности медицинские средства для лечения реакций повышенной чувствительности, например, адреналин, антигистаминные

препараты и глюкокортикостероиды. После терапии Зевалином перед прохождением следующего курса лечения мышиными белками пациенты, как правило, должны сдать анализ на наличие НАМА.	препараты и глюкокортикостероиды. • Контрацепция Долгосрочных испытаний на животных на предмет влияния на фертильность и репродуктивную функцию не проводилось. Существует потенциальный риск токсических воздействий ионизирующего излучения от меченного иттрием-90 Зевалина на женские и мужские половые железы. Учитывая характер данного вещества, женщины репродуктивного возраста, а также мужчины, должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения Зевалином и в течение последующих 12 месяцев (см. "Беременность и период лактации"). • Иммунизация
Безопасность иммунизации какими-либо вакцинами, в частности, живыми вирусными вакцинами, после терапии Зевалином не изучалась.	Безопасность и эффективность иммунизации какими-либо вакцинами, в частности, живыми вирусными вакцинами, после терапии Зевалином не изучалась. Ввиду потенциального риска развития вирусных инфекций не рекомендуется вводить живые вирусные вакцины больным, которые получали терапию Зевалином недавно. Следует учитывать потенциально ограниченную способность вызывать первичный или анамнестический гуморальный ответ на какую-либо вакцину после терапии Зевалином.
Способность вызывать первичный или анамнестический гуморальный ответ на какую-либо вакцину также не изучалась.	• НХЛ с вовлечением ЦНС
Отсутствуют данные о лимфомах ЦНС, т.к. пациенты с такими лимфомами не были включены в клинические исследования.	Отсутствуют данные о лимфомах ЦНС, т.к. пациенты с такими лимфомами не были включены в клинические исследования. По этой причине применение Зевалина у больных с лимфомами ЦНС не рекомендовано.
	• Кровоизлияния
Для предотвращения радиационного поражения тканей требуется тщательное наблюдение за пациентами	Для предотвращения радиационного поражения тканей требуется тщательное наблюдение за пациентами во время

во время введения Зевалина для своевременного выявления кровоизлияния. При появлении первых симптомов кровоизлияния инфузия должна быть немедленно остановлена и возобновлена в другой вене.	введения Зевалина для своевременного выявления кровоизлияния. При появлении первых симптомов кровоизлияния инфузия должна быть немедленно остановлена и возобновлена в другой вене.
	Доклинические данные по безопасности
Доклинические исследования по изучению однократных или повторных токсических доз не обнаружили особых рисков для человеческого организма.	Доклинические исследования по изучению однократных или повторных токсических доз не обнаружили особых рисков для человеческого организма.
Предполагаемая доза излучения, приемлемая для человека, была определена после изучения на мышах биораспределения ибритумомаба тиуксетана меченного иттрием-90 или индием -111, с последующим расчетом приемлемой дозы для нормальной человеческой ткани. Доза не превышала пределов допустимых для облучения костей и костного мозга.	Предполагаемая доза излучения, приемлемая для человека, была определена после изучения на мышах биораспределения ибритумомаба тиуксетана меченного иттрием-90 или индием -111, с последующим расчетом приемлемой дозы для нормальной человеческой ткани. Доза не превышала пределов допустимых для облучения костей и костного мозга.
Как и ожидалось, в результате радиолизиса, стабильные хелатные комплексы туксетана с радиоизотопами иттрия-90 или индия-111 дезактивировались незначительно.	Как и ожидалось, в результате радиолизиса, стабильные хелатные комплексы туксетана с радиоизотопами иттрия-90 или индия-111 дезактивировались незначительно.
Изучение репродуктивной токсичности и токсического воздействия на развитие плода не проводилось.	Изучение репродуктивной токсичности и токсического воздействия на развитие плода не проводилось. По данным клинических исследований, в результате использования меченного иттрием-90 Зевалина с предварительным введением ритуксимаба семенники получают значительную дозу облучения. Доза облучения яичников не выяснена. Существует потенциальный риск возможных токсических воздействий меченного иттрием-90 Зевалина после предварительно введения ритуксимаба на мужские и женские половые железы (см. "Особые предостережения" и "Беременность и период кормления

Мутагенные и канцерогенные эффекты Зевалина не изучались. Однако, следует брать в расчет риск развития мутагенных и канцерогенных эффектов, как результат ионизирующего излучения производимого радиометкой.	грудью"). Мутагенные и канцерогенные эффекты Зевалина не изучались. Однако, следует брать в расчет риск развития мутагенных и канцерогенных эффектов, как результат ионизирующего излучения производимого радиометкой.
Проведенные дозиметрические исследования различных органов после введения Зевалина меченного индием - 111 и Зевалина меченного иттрием-90 в дозах 15МБк/кг и 11МБк/кг показали, что дозы излучения были значительно ниже допустимых пределов.	Радиационная дозиметрия Проведенные дозиметрические исследования различных органов после введения Зевалина меченного индием - 111 и Зевалина меченного иттрием-90 в дозах 15МБк/кг и 11МБк/кг показали, что дозы излучения были значительно ниже допустимых пределов.
В связи с тем, что результаты индивидуальной дозиметрии пациентов не увеличивали токсичность Зевалина меченного иттрием-90, проведение общей дозиметрии не рекомендовано.	В связи с тем, что результаты индивидуальной дозиметрии пациентов не увеличивали токсичность Зевалина меченного иттрием-90, проведение общей дозиметрии не рекомендовано.

Менеджер по регистрации
ЗАО «Байер»



Кругленко М.А.
подпись
«___»_____ 200__ г.