BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zevalin 1,6 mg/ml beredningssats för radioaktiva läkemedel för infusion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zevalin tillhandahålls som beredningssats för radioaktiv märkning av ibritumomab tiuxetan med yttrium-90.
Beredningssatsen innehåller en injektionsflaska med ibritumomab tiuxetan, en injektionsflaska med natriumacetat, en injektionsflaska med beredningsbuffert och en tom reaktionsflaska. Radionukliden ingår inte i satsen.

En injektionsflaska med ibritumomab tiuxetan innehåller 3,2 mg ibritumomab tiuxetan* i 2 ml lösning (1,6 mg per ml).

*murina IgG_1 monoklonala antikroppar framställd med rekombinant DNA-teknologi i en cellinje av ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler) som konjugerats till kelatbildande agenten MX-DTPA.

Den färdiga lösningen efter radioaktiv inmärkning innehåller 2,08 mg ibritumomab tiuxetan [^{90}Y] i en totalvolym om 10 ml.

Hjälpämnen

Detta läkemedel kan innehålla upp till 28 mg natrium per dos, beroende på koncentrationen radioaktivitet. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Beredningssats för radioaktiva läkemedel för infusion.

Injektionsflaska med ibritumomab tiuxetan: Klar, färglös lösning.
Injektionsflaska med natriumacetat: Klar, färglös lösning.
Injektionsflaska med beredningsbuffert: Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zevalin är avsett för vuxna.

[^{90}Y]-märkt Zevalin är indicerat för konsolideringsbehandling efter remissionsinduktion, hos tidigare obehandlade patienter med follikulärt lymfom. Effekt vid användning av Zevalin efter behandling med rituximab i kombination med kemoterapi är inte fastställd.

[^{90}Y]-märkt Zevalin är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD20+ follikulärt non-Hodgkins-lymfom (NHL) av B-cellstyp, som är recidiverat eller refraktärt efter rituximab-behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

[^{90}Y]-märkt Zevalin får endast tas emot, hanteras och administreras av utbildad personal och måste beredas i enlighet med både strålningssäkerhetskrav och farmaceutiska kvalitetskrav (för mer detaljer, se också avsnitten 4.4, 6.6 och 12).

Dosering
Zevalin bör användas efter förbehandling med rituximab. Se produktresumén för rituximab för detaljerade anvisningar för hur det används.
Behandlingsregimen består av två intravenösa administreringar av rituximab och en administrering av [^{90}Y]-märkt Zevalin lösning i följande ordning:

Dag 1: intravenös infusion av 250 mg/m^2 rituximab.

Dag 7 eller 8 eller 9:

- intravenös infusion av 250 mg/m^2 rituximab strax (inom 4 timmar) före administrering av [^{90}Y]-märkt Zevalin lösning.

- intravenös infusion av [^{90}Y]-märkt Zevalin lösning under 10 minuter.

Upprepad användning: Data vid upprepad behandling av patienter med Zevalin finns inte tillgängliga.

Rekommenderad dos av radioaktivitet med [^{90}Y]-märkt Zevalin lösning:

Behandling av recidiverat eller refraktärt CD20+ follikulärt non-Hodgkins-lymfom (NHL) av B-cellstyp, efter behandling med rituximab:

- patienter med $\geq$150 000 trombocyter/mm^3: 15 MBq/kg kroppsvikt.
- patienter med 100 000-150 000 trombocyter/mm^3: 11 MBq/kg.

Maximal dos får inte överskrida 1200 MBq.

Upprepad användning: Data vid upprepad behandling av patienter med [^{90}Y]-märkt Zevalin lösning finns inte tillgängliga.

Konsolideringsbehandling efter remissionsinduktion hos tidigare obehandlade patienter med follikulärt lymfom:

- patienter med $\geq$150 000 trombocyter/mm^3: 15 MBq/kg upp till maximalt 1200 MBq.
- för patienter med färre än 150 000 trombocyter per mm^3, se avsnitt 4.4.

Upprepad användning: Data vid upprepad behandling av patienter med [^{90}Y]-märkt Zevalin lösning finns inte tillgängliga.

Särskilda populationer
Pediatrisk population
Zevalin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Äldre patienter

Det finns endast begränsade data vid användning hos äldre patienter (ålder ≥ 65 år). Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effekt har observerats mellan dessa patienter och yngre patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Säkerhet och effekt har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion
Säkerhet och effekt har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

[^{90}Y]-märkt Zevalin lösning måste beredas enligt avsnitt 12.
Före administrering till patienten måste procentandelen radioaktiv inkorporering i beredd [^{90}Y]-märkt Zevalin kontrolleras enligt proceduren som beskrivs i avsnitt 12. Om den genomsnittliga radiokemiska renheten är mindre än 95% får inte beredningen administreras.

Den beredda lösningen måste ges som en långsam intravenös infusion under 10 minuter.
Infusionen får inte administreras som en intravenös bolusdos.

Zevalin kan infunderas direkt genom att flödet från en infusionpåse stoppas och administreringen sker direkt via infarten. Ett 0,2 eller 0,22 mikronfilter med låg proteinbindning måste finnas mellan patienten och infusionsinfarten. Infarten måste spolas med minst 10 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid lösning för injektion efter infusion av Zevalin.

4.3 Kontraindikationer

– Överkänslighet mot ibritumomab tiuxetan, yttriumklorid, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

– Överkänslighet mot rituximab eller mot andra murina proteiner.

– Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Då Zevalin-regimen innefattar rituximab, se också produktresumén för rituximab.

[^{90}Y]-märkt Zevalin lösning får endast mottagas, hanteras och administreras av kvalificerad personal med giltig behörighet från myndighet för användning och handhavande av radionuklider i ändamålsensliga kliniska lokaler. För mottagande, beredning, användning, förflyttning, lagring och destruktion gäller regelverk och/eller tillämpliga tillstånd/licenser från lokala behöriga organisationer.

Användaren måste bereda radiofarmaka på ett sätt som uppfyller både strålningssäkerhetskrav och farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder måste vidtas i enlighet med kraven i *Good Manufacturing Practice* för läkemedel.

Infusioner måste administreras under noggrann övervakning av erfaren läkare med komplett återupplivningsutrustning direkt tillgänglig (för försiktighetsåtgärder för radiofarmaka, se också avsnitten 4.2 och 12).

[^{90}Y]-märkt Zevalin lösning får inte administreras till patienter som riskerar att utveckla livshotande hematologiska toxicitetssymtom.

Zevalin får inte administreras till nedan nämnda patienter, eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts:

- > 25 % av benmärgen har infiltrerats av lymfomceller
- tidigare extern bestrålning som påverkar >25 % av den aktiva benmärgen
- trombocytantal <100 000/mm^3 (monoterapi) och <150 000/mm^3 (konsolideringsbehandling)
- neutrofilantal <1 500/mm^3
- tidigare transplantation av benmärg eller stamceller

- *Hematologisk toxicitet*

Särskild försiktighet krävs beträffande benmärgssupprimerade patienter. Hos de flesta patienter resulterar administrering av Zevalin (efter förbehandling med rituximab) i svår och utdragen cytopeni som vanligtvis är reversibel (se avsnitt 4.8). Därmed måste fullständig blodstatus och trombocytantal kontrolleras varje vecka efter behandling med Zevalin, tills att nivåerna återhämtar sig eller som kliniskt indicerat. Risken för hematologisk toxicitet kan öka efter tidigare behandling med fludarabin-innehållande regim (för detaljer, se avsnitt 4.5).

- *Behandling med tillväxtfaktorer*

Patienter får inte behandlas med tillväxtfaktorer såsom G-CSF 3 veckor före administrering av Zevalin samt 2 veckor efter avslutad behandling, för att bestämma benmärgsreserv på ett korrekt sätt och eftersom snabbt delande myeloida celler är potentiellt känsliga för strålning (se också avsnitt 4.5).

- *Humana anti-murina antikroppar*

Patienter som har fått murina proteiner före behandling med Zevalin ska testas för humana anti-murina antikroppar (HAMA). Patienter som utvecklat HAMA kan få allergiska reaktioner eller överkänslighetsreaktioner när de behandlas med Zevalin eller andra murina proteiner.

Efter användning av Zevalin ska patienter i allmänhet testas för HAMA innan någon ytterligare behandling med murina proteiner inleds.

- *Infusionsreaktioner*

Infusionsreaktioner kan uppstå under eller efter administrering av Zevalin efter förbehandling med rituximab. Tecken och symtom på infusionsreaktioner kan innefatta yrsel, hosta, illamående, kräkningar, hudutslag, pruritus, takykardi, asteni, pyrexi och stelhet (se avsnitt 4.8). Vid eventuell svår infusionsreaktion måste behandlingen avbrytas omedelbart.

- *Överkänslighet*

Överkänslighetsreaktioner efter administrering av Zevalin är vanliga. Svåra överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi förekommer hos <1% av patienterna (se också avsnitt 4.8). Vid eventuella överkänslighetsreaktioner måste infusion med Zevalin avbrytas omedelbart. Läkemedel för behandling vid överkänslighetsreaktioner, t.ex. adrenalin, antihistaminer och kortikosteroider måste finnas tillgängliga för omedelbar användning vid eventuell allergisk reaktion under administrering av rituximab eller Zevalin.

- *Svåra mukokutana reaktioner*

Svåra mukokutana reaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom med i vissa fall fatal utgång, har rapporterats i samband med Zevalin efter förbehandling med rituximab. Reaktionerna debuterade inom några dagar till månader. Hos patienter som får en svår mukokutan reaktion ska behandlingen avbrytas.

- *Antikonception*

Långtidsstudier på djur avseende effekten på fertilitet och reproduktionsförmåga har inte genomförts. Det finns en potentiell risk att joniserande strålning av [^{90}Y]-märkt Zevalin kan orsaka toxiska effekter på kvinnliga och manliga könskörtlar. Till följd av preparatets karaktär bör kvinnor i fertil

ålder, och män, använda effektiva preventivmetoder under behandlingen med Zevalin och upp till 12 månader efter behandling med Zevalin (se också avsnitten 4.6 och 5.2).

- *Immunisering*

Säkerheten och effekten vid immunisering med vaccin, särskilt levande virala vacciner, efter behandling med Zevalin har inte studerats. Till följd av den potentiella risken för utveckling av virala infektioner rekommenderas inte administrering av levande virala vacciner till patienter som nyligen har fått Zevalin (se avsnitt 4.5). En eventuellt begränsad förmåga att generera primär eller anamnestisk humoral respons mot vaccin ska beaktas efter behandling med Zevalin.

- *NHL med CNS involverat*

Det saknas data för patienter med CNS-lymfom, då dessa patienter inte ingick i kliniska studier. Användning av Zevalin rekommenderas därför inte till NHL-patienter där CNS är involverat.

- *Extravasering*

För att undgå strålningsrelaterade vävnadsskador krävs noggrann övervakning för att upptäcka eventuell extravasering vid injektion av Zevalin. Om det uppkommer tecken eller symtom på extravasering ska infusionen avslutas omedelbart och börjas om på nytt i en annan ven.

- *Sekundära maligniteter*

Användningen av Zevalin är förenad med en ökad risk för sekundära maligniteter, inklusive akut myeloid leukemi (AML) och myelodysplastiskt syndrom (MDS) (se även avsnitt 4.8).

- *Hjälpämnen*

Den slutliga lösningen med [^{90}Y]-märkt Zevalin innehåller upp till 28 mg natrium per dos, beroende på koncentrationen radioaktivitet. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det föreligger inga kända interaktioner med andra läkemedel. Inga interaktionsstudier har utförts.

Patienter får inte behandlas med tillväxtfaktorer såsom G-CSF 3 veckor före administrering av Zevalin samt 2 veckor efter avslutad behandling (se också avsnitt 4.4).

I en klinisk prövning administrerades Zevalin som konsolideringsbehandling efter en tidigare första linjens kemoterapi, varvid man observerade en högre frekvens av svår och utdragen neutropeni och trombocytopeni hos patienter som hade fått Zevalin inom 4 månader efter kombinationskemoterapi som innehöll fludarabin med mitoxantron och/eller cyklofosfamid jämfört med patienter som fått någon annan kemoterapi. Således kan risken för hematologisk toxicitet öka då Zevalin administreras en kort tid (< 4 månader) efter en behandling som innehåller fludarabin (se också avsnitt 4.4).

Säkerheten och effekten av immunisering med vaccin, särskilt levande virala vaccin, efter behandling med Zevalin har inte studerats (se också avsnitt ”Varningar och försiktighet”).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga djurreproduktionsstudier har utförts med ibritumomab tiuxetan. Eftersom det är känt att IgG passerar placentan och på grund av den signifikanta risken som associeras med strålning, är Zevalin kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Graviditet måste uteslutas innan behandling hos kvinnor påbörjas.

Kvinnor vars menstruation har uteblivit måste antas vara gravid tills att motsatsen bevisas och alternativ behandling, som inte inbegriper joniserande strålning ska övervägas.

Både kvinnor och män i fertil ålder ska använda effektiva preventivmetoder under och upp till 12 månader efter behandlingen med Zevalin.

Amning
Trots att det inte är känt om ibritumomab tiuxetan utsöndras i human bröstmjölk, så utsöndras maternella IgG i human bröstmjölk. Således måste kvinnor avbryta amning då eventuell absorption och immunosuppression hos spädbarnet är okända. Zevalin ska användas efter förbehandling med rituximab för vilken amning inte rekommenderas under behandling och i upp till 12 månader efter behandling (se produktresumén för rituximab för detaljerade råd om dess användning),

Fertilitet
Inga djurstudier har utförts för att bestämma effekterna hos Zevalin på fertilitet hos män eller kvinnor. Det finns en potentiell risk att joniserande strålning av [^{90}Y]-märkt Zevalin kan orsaka toxiska effekter på kvinnliga och manliga könskörtlar (se avsnitten 4.4 och 5.2). Patienter bör göras medvetna om att fertiliteten kan påverkas och att manliga patienter kan vilja överväga frysförvaring av sperma.

4.7 Effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zevalin kan eventuellt påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom yrsel har rapporterats som en vanlig biverkning.

4.8 Biverkningar

Exponering för joniserande strålning är cancerframkallande och kan leda till att ärftliga rubbningar utvecklas. I samtliga fall är det nödvändigt att säkerställa att riskerna med strålningen är mindre än den risk som själva sjukdomen innebär.
Eftersom Zevalin används efter förbehandling med rituximab (för detaljer se avsnitt 4.2), se också förskrivningsinformation för rituximab.

Den övergripande säkerhetsprofilen för Zevalin efter förbehandling med rituximab baseras på data från 349 patienter med recidiverat eller refraktärt låggradigt follikulärt eller transformerat non-Hodgkins-lymfom av B-cellstyp, studerat i fem kliniska prövningar, på data från 204 patienter som fått Zevalin som konsolideringsbehandling efter första linjens remissionsinduktion, och från säkerhetsövervakning efter godkännandet för försäljning.

De vanligast förekommande biverkningarna hos patienter som fått Zevalin efter förbehandling med rituximab är trombocytopeni, leukocytopeni, neutropeni, anemi, infektioner, pyrexi, illamående, asteni, stelhet, petekier, och trötthet.

De mest allvarliga biverkningarna hos patienter som fått Zevalin efter förbehandling med rituximab är:
- Svår och utdragen cytopeni (se också ”Varningar och försiktighet”)
- Infektioner
- Blödning under rådande trombocytopeni
- Svåra mukokutana reaktioner (se också ”Varningar och försiktighet”)
- Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloid leukemi

Dödlig utgång har rapporterats vid samtliga av följande allvarliga biverkningar. Dessa rapporter kommer från antingen kliniska prövningar eller från erfarenheter efter godkännandet för försäljning.
- Infektion
- Sepsis
- Lunginflammation

- Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloid leukemi
- Anemi
- Pancytopeni
- Blödning under rådande trombocytopeni
- Intrakraniell blödning under rådande trombocytopeni
- Mukokutana reaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom

Frekvenserna hos biverkningarna som antas vara möjligt relaterade till Zevalin efter förbehandling med rituximab visas i tabellen nedan. Dessa biverkningar baseras på 349 patienter med recidiverat eller refraktärt låggradigt follikulärt eller transformerat non-Hodgkins-lymfom av B-cellstyp, studerat i fem kliniska prövningar. Dessutom observerades biverkningarna som markerats med ** i studien med 204 patienter som fått Zevalin som konsolideringsbehandling efter första linjens remissionsinduktion. De biverkningar som identifierades enbart under säkerhetsövervakning efter godkännandet för försäljning och för vilka frekvens inte kunde uppskattas, presenteras under ”ingen känd frekvens”.

Biverkningar som visas nedan klassificeras enligt frekvens och organsystem (MedDRA).

Frekvensområdena definieras enligt följande konvention:
(mycket vanliga: ≥1/10, vanliga: ≥1/100, <1/10, mindre vanliga: ≥1/1 000, <1/100, sällsynta: ≥1/10 000, <1/1 000, mycket sällsynta: <1/10 000).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller under övervakning efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlats med Zevalin efter förbehandling med rituximab

Organsystem (MedDRA)	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**	**Ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer	Infektion*	Sepsis*, Pneumoni*, Urinvägsinfektion, Candidainfektion i munnen			
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Tumörsmärta, Myelodysplastiskt syndrom / Akut myeloid leukemi*		Meningeom	
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni, Leukocytopeni, Neutropeni, Anemi*	Febril neutropeni, Pancytopeni*, Lymfocytopeni			
Immunsystemet		Överkänslighets-reaktion			
Metabolism och nutrition		Anorexi			
Psykiska störningar		Ångest, Sömnlöshet			
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, Huvudvärk			
Hjärtat			Takykardi		

Organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Petekier**	Blödning under rådande trombocytopeni*, Hypertension**, Hypotension**		Intrakraniell blödning under rådande trombocytopeni*	
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum		Hosta, Rinit			
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkning, Buksmärta, Diarré, Dyspepsi, Halsirritation, Förstoppning			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Amenorré**			
Hud och subkutan vävnad		Utslag, Klåda			Mukokutan reaktion (inklusive Stevens-Johnsons syndrom)*
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, Myalgi, Ryggsmärta, Nacksmärta			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, Feber, Stelhet, Trötthet**	Smärta, Influensaliknande symtom, Sjukdomskänsla, Perifert ödem, Ökad svettning			Extravasering med efterföljande reaktioner vid infusionsstället, Skada i vävnad som omger lymfom och komplikationer till följd av lymfom-svullnad
** dödlig utgång har observerats* *** har observerats i en studie med 204 patienter som fått Zevalin som konsolidering efter första linjens remissonsinduktion*					

Den mest lämpliga MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer samt relaterade tillstånd.

- Blodet och lymfsystemet

Hematologisk toxicitet har observerats som mycket vanligt i kliniska prövningar och är dosbegränsande (se också avsnitt ”Varningar och försiktighet”).

Mediantiden till nadir för trombocyter och granulocyter var ungefär 60 dagar efter behandlingens början. I kliniska prövningar med indikationen recidiverat eller refraktärt NHL rapporterades trombocytopeni grad 3 eller 4 med mediantiderna 13 och 21 dagar till återhämtning och för neutropeni grad 3 eller 4 var mediantiderna till återhämtning 8 och 14 dagar. Efter Zevalin som konsolideringsbehandling efter första linjens remissionsinduktion var mediantiderna 20 dagar och 35 dagar till återhämtning för trombocytopeni grad 3 eller 4 och 20 dagar och 28 dagar för neutropeni grad 3 eller 4.

- Infektioner och infestationer

  - Data från 349 patienter med recidiverat eller refraktärt låggradigt follikulärt lymfom, eller transformerat non-Hodgkins-lymfom studerat i fem prövningar:

Under de första 13 veckorna efter behandling med Zevalin, utvecklade patienterna i mycket vanliga fall infektioner. Infektioner, grad 3 och grad 4, rapporterades som vanliga. Under uppföljning var infektioner vanliga. Av dessa var grad 3 vanlig och grad 4 mindre vanlig.

- Data från 204 patienter som fått Zevalin som konsolideringsbehandling efter första linjens remissionsinduktion:

  Infektioner observerades som mycket vanliga.

  Infektioner kan vara bakteriella, fungösa, virala inklusive reaktivering av latenta virus.

- Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

  Rapporter som har inkommit om extravasering med efterföljande reaktion på infusionsstället innefattar t.ex. dermatit samt deskvamation och sår vid infusionsstället.

  Strålning som associeras med Zevalin kan orsaka skada på vävnad som omger lymfom och komplikationer till följd av svullnad av lymfom.

- Immunsystemet

  Data från 349 patienter med recidiverat eller refraktärt låggradigt follikulärt lymfom, eller transformerat non-Hodgkins-lymfom som studierats i fem prövningar:

  Överkänslighetsreaktioner efter administrering av Zevalin är vanliga. Svåra (grad 3/4) överkänslighetsreaktioner som innefattar anafylaxi förekommer hos färre än 1% av patienterna (se också avsnitt ”Varningar och försiktighet”).

- Neoplasier; benigna, maligna och specificerade (samt cystor och polyper)

  - Sekundära maligniteter

    Myelodysplastiskt syndrom (MDS)/akut myeloid leukemi (AML) har rapporterats hos 11 av 211 patienter som fått behandling med Zevalin.

Risken att utveckla sekundär myelodysplasi eller leukemi efter behandling med alkylerande medel är välkänd. Den slutliga analysen efter cirka 7,5 år av en studie där man undersökte effekt och säkerhet för Zevalin-konsolidering hos patienter med follikulärt lymfom i framskridet stadium som svarade på första linjens kemoterapi (studie 4, avsnitt 5.1) visar, att av de 204 patienter som fått Y-90 Zevalin efter första linjens kemoterapi utvecklade 26 (12,7 %) patienter i Zevalin-gruppen en andra primär malignitet jämfört med 14 (6,8 %) av patienterna i kontrollgruppen. Sju patienter (3,4 %, 7/204) diagnostiserades med MDS/AML efter att ha fått Zevalin, jämfört med en patient (0,5 %, 1/205) i kontrollgruppen, med en median för uppföljningstid på 7,3 år. Dödsfall till följd av en andra primär malignitet omfattade 8 (3,9 %) patienter i Zevalin-gruppen jämfört med 3 (1,5 %) patienter i kontrollgruppen. Dödsfall till följd av MDS/AML omfattade fem (2,5 %) patienter i Zevalin-gruppen jämfört med noll patienter i kontrollgruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Doser på upp till 19,2 MBq/kg av Zevalin har administrerats i kliniska studier. Förväntad hematologisk toxicitet observerades, omfattande grad 3 eller 4. Patienterna återhämtade sig från dessa toxicitetstecken och överdosering associerades inte med allvarlig eller dödlig utgång.

Det finns ingen känd specifik antidot vid överdosering med [^{90}Y]-märkt Zevalin. Behandlingen består i utsättande av Zevalin samt understödjande behandling, vilken kan inkludera tillväxtfaktorer. Om tillgängligt, bör autologt stamcellsunderstöd ges för att hantera hematologisk toxicitet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Olika radiofarmaceutiska terapeutika, ATC-kod: V10XX02

Verkningsmekanism

Ibritumomab tiuxetan är en rekombinant murin kappamonoklonal antikropp av IgG_1-typ, specifik för B-cellsantigenet CD20. Ibritumomab tiuxetan binder till det transmembrana antigenet CD20 som finns på ytan av maligna och normala B-lymfocyter. Under B-cellmognaden kommer CD20 först till uttryck i B-lymfoblastens mellanstadium (pre-B-cell), och är försvunnen under slutstadiet av B-cellernas mognad till plasmaceller. Det lämnar inte cellytan och internaliseras inte vid antikroppsbindning.

[^{90}Y]-märkt ibritumomab tiuxetan binder specifikt till B-celler som uttrycker CD20, inklusive maligna celler. Isotopen yttrium-90 är en ren β-strålare och har en medelstrålsträcka på cirka 5 mm. Detta innebär att den kan döda både målceller och intilliggande celler.

Den konjugerade antikroppen har en affinitetskonstant för antigenet CD20 på cirka 17 nM. Bindningsmönstret är mycket begränsat och utan korsreaktivitet mot andra leukocyter eller andra typer av human vävnad.

Förbehandling med rituximab är nödvändig för att eliminera cirkulerande B-celler, så att ibritumomab tiuxetan [^{90}Y] kan leverera strålningen mer specifikt till lymfomets B-celler. Rituximab administreras i en reducerad dos jämfört med dosen vid godkänd monoterapi.

Farmakodynamisk effekt

Behandling med [^{90}Y]-märkt Zevalin medför även en kraftig reduktion av normala CD20+ B-celler. Farmakodynamisk analys visade att detta var en tillfällig effekt; återhämtningen av normala B-celler påbörjades inom 6 månader och medianvärdena för B-celler låg inom normalområdet inom 9 månader efter behandlingen.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten vid behandling med Zevalin utvärderades i två multicenterprövningar med totalt 197 försökspersoner. Behandlingsregimen med Zevalin administrerades i två steg (se 4.2). Effekten och säkerheten för en variant av behandlingsregimen med Zevalin som inkluderade en reducerad dos av ibritumomab tiuxetan [^{90}Y], preciserades ytterligare i en tredje studie med 30 deltagande patienter med lätt trombocytopeni (trombocytantal 100 000 till 149 000/mm^3).

Studie 1 var en icke-jämförande studie med 54 patienter med recidiverat follikulärt lymfom, refraktärt mot rituximab-behandling. Patienterna betraktades som refraktära om deras senaste behandling med rituximab inte ledde till fullständigt eller partiellt svar, eller om tiden till

sjukdomsprogression (TTP) var < 6 månader. Primär effekt-endpoint för studien var den övergripande svarsfrekvensen (ORR) enligt International Workshop Response Criteria (IWRC). Sekundära effekt-endpoints omfattade tid till sjukdomsprogression (TTP) och duration för svaret (DR). I en sekundäranalys, där det objektiva svaret på Zevalin-regimen jämfördes med det som observerades vid den senaste behandlingen med rituximab, var mediandurationen för svaret efter Zevalin-regimen 6 månader gentemot 4 månader. Effektdata från denna studie finns sammanfattade i tabell 1.

Studie 2 var en randomiserad, kontrollerad multicenterstudie, som jämförde en behandlingsregim inkluderande Zevalin, med rituximab-behandling. Prövningen genomfördes på 143 rituximab-naiva patienter med recidiverat eller refraktärt låggradigt eller follikulärt non-Hodgkin-lymfom (NHL), eller transformerat B-cells-NHL. Totalt 73 patienter erhöll Zevalin-regimen och 70 patienter erhöll rituximab i form av en intravenös infusion i en regim med 375 mg/m^2 en gång i veckan, upprepat 4 gånger. Primär effekt-endpoint för studien var att fastställa ORR enligt IWRC (se tabell 2). ORR var signifikant högre (80 % mot 56 %, p = 0,002) för patienter som behandlades med Zevalin-regimen. Sekundära endpoints, durationen för svaret och tid till progression, skilde sig inte signifikant mellan de båda behandlingsgrupperna.

Tabell 2. Sammanfattning av effektdata hos patienter med recidiverat/refraktärt låggradigt eller follikulärt non-Hodgkin-lymfom (NHL), eller NHL med transformerade B-celler

	Studie 1	**Studie 2**	
	Behandlingsregim med Zevalin N = 54	**Behandlingsregim med Zevalin N = 73**	**Rituximab N = 70**
Övergripande svarsfrekvens (ORR) (%)	74	80	56
Frekvens fullständigt svar (%)	15	30	16
CRu-frekvens[2] (%)	0	4	4
Median-DR[3,4] (Månader) [Intervall[5]]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
Median-TTP[3,6] (Månader) [Intervall[5]]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]

[1]IWRC: International Workshop response criteria
[2]CRu: Obekräftat fullständigt svar
[3]Uppskattat med observerat intervall.
[4]Duration för svaret: intervall från det svaret satte in fram till sjukdomsprogression
[5]"+" anger ett fortgående svar.
[6]Tid till sjukdomsprogression: intervall från första infusion till sjukdomsprogression.

Studie 3 var en icke-jämförande studie med 30 patienter med recidiverat eller refraktärt låggradigt, follikulärt eller transformerat B-cells-NHL, med lätt trombocytopeni (trombocytantal mellan 100 000 och 149 000/mm^3). Från studien uteslöts patienter med ≥ 25 % lymfomengagerad benmärg och/eller nedsatt benmärgsreserv. Patienterna ansågs ha nedsatt benmärgsreserv om de hade något av följande: tidigare myeloablativ behandling med stamcellsstöd; tidigare extern strålbehandling till > 25 % aktiv benmärg; ett trombocytantal < 100 000 /mm^3; eller ett neutrofilantal <1 500 /mm^3. I denna studie användes en modifierad Zevalin-regim med en lägre [^{90}Y]-Zevalin-aktivitet per kg kroppsvikt (11

MBq/kg). Objektiva, bestående kliniska svar observerades [67 % ORR (95 % CI: 48-85 %); 11,8 månaders median-DR (intervall: 4-17 månader)] samt en högre incidens av hematologisk toxicitet (se 4.8) än i studie 1 och 2.

Studie 4 undersökte effekten och säkerheten vid Zevalin konsolideringsterapi hos patienter med framkridet follikulärt lymfom och som svarade på kemoterapi som primärbehandling. De viktiga inklusionskriterierna var: CD20+ grad 1 eller 2 follikulärt lymfom; stadium III eller IV vid diagnosen; normalt antal perifert blodkroppar; < 25% benmärgsinfiltration; ålder ≥ 18 år; och komplett respons (CR/Cru) eller partiell respons (PR) efter primärbehandling med kemoterapi fastslaget vid kliniska undersökningen, CT-skanningen och benmärgsbiopsi. Efter avslutad induktionsterapi randomiserades patienter för att få antingen Zevalin (250 mg/ m^2 rituximab dag -7 och dag 0 efterföljt av Zevalin 15 MBq/kg kroppsvikt dag 0; maximal dos 1200MBq: [n=208]) eller ingen vidare behandling (kontroll=206). Induktionsbehandlingarna bestod av CVP n=106, CHOP(-liknande) n=188, fludarabinkombinationer n=22, klorambucil n=39 och rituximab-kemoterapi kombinationer n=59. Medianen för progressionsfri överlevnad (PFS) beräknades med en median för uppföljningstid på 2,9 år. PFS steg från 13,5 månader (kontrollgrupp) till 37 månader (Zevalingrupp: p<0,0001:HR 0,465). Hos patienter i PR efter induktionsbehandling var medianen för PFS 6,3 respektive 29,7 månader (kontrollgrupp vs Zevalingrupp, p<0,0001: HR 0,304) och för patienter i CR efter induktionsbehandling 29,9 respektive 54,6 månader (kontrollgrupp vs Zevalingrupp, p=0,015; HR 0,613). Efter konsolideringen med Zevalin konverterades 77 % av patienterna som fick PR efter induktionsterapi över till CR. De patienter som ändrade status från PR till CR efter behandling med Zevalin visade en signifikant längre median PFS (986 dagar) jämfört med de patienter som förblev i PR (median PFS 460 dagar, p=0,0004). Totalt var 87 % av patienterna i CR(u), 76 % i CR och 11 % i Cru.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos patienter som fått intravenösa infusioner av rituximab, 250 mg/m^2, följt av intravenösa injektioner med 15 MBq/kg av [^{90}Y]-märkt Zevalin, var medianen för effektiv halveringstid i serum av ibritumomab tiuxetan [^{90}Y] 28 timmar.

Eftersom ^{90}Y bildar ett stabilt komplex med ibritumomab tiuxetan, följer radioisotopen samma biodistribution som antikroppen. Bestrålning med utsända beta-partiklar från ^{90}Y uppträder inom en radie på 5 mm runt isotopen.

I kliniska studier resulterar [^{90}Y]-märkt Zevalin i signifikanta strålningsdoser i testiklarna efter förbehandling med rituximab. Strålningsdoser i äggstockarna har inte fastställts. Det finns en potentiell risk att [^{90}Y]-märkt Zevalin kan orsaka toxiska effekter på manliga och kvinnliga könskörtlar efter förbehandling med rituximab (se avsnitten 4.4 och 4.6).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter antyder ingen särskild risk för människa på basis av toxikologiska enkeldosstudier och studier med upprepad dosering.
Stråldosberäkningarna för människa - härledda från biodistributionsstudier på möss med [^{90}Y]- eller [^{111}In]-märkt ibritumomab tiuxetan - förutspådde acceptabel strålning på normal humanvävnad med begränsade nivåer av skelett- och benmärgsstrålning. Kelatet tiuxetan bildar ett stabilt komplex med radioisotoperna yttrium-90 och indium-111 och enbart en försumbar nedbrytning p.g.a. strålning förväntas.

Toxicitetsstudier på cynomolgusapor med enkeldos eller upprepad dosering av den icke radioaktiva föreningen indikerade ingen annan risk än den förväntade B-cellbristen till följd av användningen av ibritumomab tiuxetan ensamt eller i förening med rituximab. Inga studier beträffande reproduktions- och utvecklingstoxicitet har genomförts.

Inga studier av Zevalins mutagena och karcinogena potential har genomförts. På grund av exponeringen för joniserande strålning som härrör från den radioaktiva märkningen måste man räkna med en risk för mutagena och karcinogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Injektionsflaska med ibritumomab tiuxetan:
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

Injektionsflaska med natriumacetat:
Natriumacetat
Vatten för injektionsvätskor

Injektionsflaska med beredningsbuffert:
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Humant albumin i lösning
Saltsyra, utspädd (för pH-justering)
DTPA
Kaliumklorid
Kaliumdivätefosfat
Natriumklorid
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 12.

Några inkompatibiliteter mellan Zevalin och infusionsaggregat har inte observerats.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Efter beredning rekommenderas att lösningen används omedelbart. Färdigbredd lösning är kemiskt och fysikaliskt stabil under 8 timmar vid 2 °C–8 °C, skyddat från ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.
Injektionsflaskorna förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaring av radiofarmaka ska ske i enlighet med nationellt regelverk för radioaktiva material.

Förvaringsanvisningar för radiomärkt produkt finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Zevalin förpackas som en beredningssats för yttrium-90 (^{90}Y)-märkt ibritumomab tiuxetan.

Zevalin innehåller en vardera av följande:

Injektionsflaska med ibritumomab tiuxetan: typ I glas injektionsflaska med en gummipropp (teflonöverdragen brombutyl) innehållande 2 ml lösning.
Injektionsflaska med natriumacetat: typ I glas injektionsflaska med en gummipropp (teflonöverdragen brombutyl) innehållande 2 ml lösning.
Injektionsflaska med beredningsbuffert: typ I glas injektionsflaska med gummipropp (teflonöverdragen brombutyl) innehållande 10 ml lösning.
Reaktionsflaska: typ I glas injektionsflaska med en gummipropp (teflonöverdragen brombutyl).

Förpackning om en sats.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna varningar
Radiofarmaka får endast mottas, användas och administreras av behörig personal i avsedda kliniska miljöer. Mottagning, förvaring, användning, överföring och kassering regleras av och erfordrar tillstånd från ansvariga myndigheter.

Radiofarmaka ska beredas på ett sådant sätt att kraven på både strålningsskydd och läkemedelskvalitet tillgodoses. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Satsens innehåll är endast avsett för användning vid beredning av yttrium-90-märkt ibritumomab tiuxetan och får inte administreras direkt till patienten utan att först ha genomgått den förberedande proceduren.

Anvisningar för extemporeberedning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Om behållarnas tillstånd någon gång äventyras under beredningen av detta läkemedel ska det inte användas.

Administreringen ska utföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av personalen. Användning av adekvat skydd är obligatoriskt.

Innehållet i satsen innan extemporeberedningen utförs är inte radioaktivt. Däremot måste adekvat skydd användas efter att yttrium-90 tillsatts vid den slutliga beredningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Kontaminerat material måste destrueras som radioaktivt avfall på lagstadgat sätt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/264/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 januari 2004

Datum för den senaste förnyelsen: 16 januari 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Yttrium-90 sönderfaller genom avgivande av betapartiklar med hög energi och har en fysikalisk halveringstid på 64,1 timmar (2,67 dagar). Produkten från det radioaktiva sönderfallet är stabilt zirkonium-90. Betaemissionens (χ_{90}) räckvidd för yttrium-90 i vävnad är 5 mm.

Analyser av beräknad strålningsabsorberad dos gjordes med hjälp av kvantitativ scanning med gammastrålaren [^{111}In]-märkt Zevalin, blodprov och programvaran MIRDOSE3. Radioisotopdosen [^{111}In]-märkt Zevalin gavs alltid omedelbart efter en infusion med rituximab på 250 mg/m² för att eliminera perifera CD20+-celler och optimera biodistributionen. Efter administreringen av [^{111}In]-märkt Zevalin, genomfördes helkroppsundersökningar upp till åtta gånger, vilket gav bilder både bakifrån och framifrån. Blodprov togs upp till åtta gånger för att beräkna kvardröjningstider för röd benmärg.

Baserat på dosimetristudier med [^{111}In]-märkt Zevalin framräknades den uppskattade strålningsdosimetrin för enskilda organ efter administrering av [^{90}Y]-märkt Zevalin med aktiviteter på 15 MBq och 11 MBq i enlighet med Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) (Tabell 3). De uppskattade strålningsabsorberade doserna till normala organ låg väsentligt under de högsta tillåtna säkerhetsgränserna. Dosimetriresultat från enskilda patienter var inte prediktiva för [^{90}Y]-märkt Zevalintoxicitet.

Tabell 3.
Beräknade absorberade stråldoser från [^{90}Y]-Zevalin

Organ	[^{90}Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Median	Intervall
Mjälte[1]	9,4	1,8 – 20,0
Lever[1]	4,8	2,9 - 8,1
Tarmväggen i nedre delen av tjocktarmen[1]	4,7	3,1 – 8,2
Tarmväggen i övre delen av tjocktarmen[1]	3,6	2,0 – 6,7
Hjärtvägg[1]	2,9	1,5 - 3,2
Lungor[1]	2,0	1,2 - 3,4
Testiklar[1]	1,5	1,0 – 4,3
Tunntarm[1]	1,4	0,8 – 2,1
Röd benmärg[2]	1,3	0,6 - 1,8
Urinblåsans vägg[3]	0,9	0,7 – 1,3
Skelettytor[2]	0,9	0,5 - 1,2
Ovarier[3]	0,4	0,3 - 0,5
Uterus[3]	0,4	0,3 - 0,5
Binjurar[3]	0,3	0,2 - 0,5
Hjärna[3]	0,3	0,2 - 0,5
Mammae[3]	0,3	0,2 - 0,5
Gallblåsans vägg[3]	0,3	0,2 - 0,5
Muskel[3]	0,3	0,2 - 0,5
Pankreas[3]	0,3	0,2 - 0,5
Hud[3]	0,3	0,2 - 0,5
Magsäck[3]	0,3	0,2 - 0,5
Bräss[3]	0,3	0,2 - 0,5
Sköldkörtel[3]	0,3	0,2 - 0,5
Njurar[1]	0,1	0,0 - 0,3
Hela kroppen[3]	0,5	0,4 - 0,7

[1] Organet utgör regionen av intresse
[2] Sacrum utgör regionen av intresse
[3] Hela kroppen utgör regionen av intresse

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Läs noga igenom instruktionerna i sin helhet innan beredningen påbörjas.

Lämplig aseptisk teknik och lämpliga säkerhetsåtgärder ska iakttas då radioaktivt material handskas med.

Använd vattentäta handskar vid beredningen och under fastställandet av radiokemisk inkorporering av [^{90}Y]-märkt Zevalin.

Försiktighetsåtgärder angående strålningsskydd måste vidtas i enlighet med lokala regelverk, då administrering av radiofarmaka medför risker för andra personer att drabbas av extern strålning eller kontaminering från urinspill, kräkning, osv.

Specifikation av yttrium-90

- Följande yttrium-90-egenskaper rekommenderas, som ett minimum:

Radioaktivitetskoncentration vid användningstillfället	1,67 till 3,34 GBq/ml
Total extraherbar aktivitet att ge vid användningstillfället	≥ 1,48 GBq motsvarande 0,44 ml–0,89 ml yttrium-90-lösning
HCl-koncentration	0,035-0,045 M
Kloridi identifikation	Positiv
Yttriumidentifikation	Positiv
Radiokemisk renhet i yttrium-90-kloridlösning	≥ 95% av fritt joniskt yttrium-90
Bakteriella endotoxiner	≤ 150 EU/ml
Sterilitet	Ingen växt
Radionuklidisk renhet strontium-90-innehåll	≤ 0,74 MBq strontium-90 / 37 GBq yttrium-90
Metallföroreningar	
Metaller totalt*	≤ 50 ppm
Enskilda metaller*	≤ 10 ppm vardera

* De metaller som ska inkluderas bestäms av den specifika tillverkningsprocessen. Kontroll av dessa metaller kan utföras genom processvalidering eller frisläppningstest.

- Ytterligare test som kan erfordras för lämplighetsbedömning:

Processpecifika föroreningar:

Totalt organiskt kol (t.ex. organiska kelater)	Under kvantifieringsgränsen*
Processrester (t.ex. ammoniak, nitrat)	Under kvantifieringsgränsen*
Totala Alfa-föroreningar	Under kvantifieringsgränsen*
Totala Beta-föroreningar (icke-strontium-90)	Under kvantifieringsgränsen*
Totala Gamma-föroreningar	Under kvantifieringsgränsen*

* Måste inkluderas som frisläppningstest eller kontrolleras genom processvalidering om kvantifieringsgränsen överskrids

Instruktioner för radioaktiv märkning av Zevalin med yttrium-90:

Steril, pyrogenfri yttrium-90-klorid av ovan angiven kvalitet ska användas till beredningen av [^{90}Y]-märkt Zevalin.

Före radioaktiv märkning ska den kylskåpskalla Zevalinsatsen uppnå rumstemperatur 25°C.

Rengör samtliga gummiproppar på de kylda injektionsflaskorna inklusive injektionsflaskan med yttrium-90-klorid, med alkoholsvabb och låt lufttorka.

Placera den tomma kalla injektionsflaskan i en lämplig skyddshållare (plast i bly).

Steg 1: Överför natriumacetatlösningen till reaktionsflaskan

Använd en steril 1ml-spruta för att överföra natriumacetatlösningen till reaktionsflaskan. Volymen natriumacetatlösning som tillsätts motsvarar 1,2 gånger volymen ytttrium-90-klorid som ska överföras i steg 2.

Steg 2: Överför yttrium-90-klorid till reaktionsflaskan

Överför med en steril 1ml-spruta under aseptiska förhållanden 1500 MBq av yttrium-90-klorid till reaktionsflaskan innehållande den natriumacetatlösning som överfördes i steg 1. Blanda fullständigt genom att täcka hela insidan av reaktionsflaskan. Blanda genom att vända behållaren upp och ner. Undvik skumbildning eller att skaka lösningen.

Steg 3: Överför ibritumomab tiuxetanlösningen till reaktionsflaskan

Använd en steril 2-3ml-spruta. Överför 1,3 ml ibritumomab tiuxetanlösning till reaktionsflaskan. Blanda fullständigt genom att täcka hela innerytan i reaktionsflaskan. Blanda genom att vända behållaren upp och ner. Undvik skumbildning eller att skaka lösningen.

Inkubera yttrium-90-klorid/acetat/ibritumomab-tiuxetanlösningen i rumstemperatur i fem minuter. Inkuberingstid längre än sex minuter eller kortare än fyra minuter resulterar i inadekvat inkorporering av radioaktiviteten.

Steg 4: Tillsätt beredningsbuffert till reaktionsflaskan

Använd en 10ml-spruta med en storkalibrig nål (18-20 G). Dra upp beredningsbuffert i sådan mängd att den totala sammanlagda volymen blir 10 ml.

Efter 5 minuters inkubation, dra upp motsvarande volym luft ur reaktionsflaskan som den volym beredningsbuffert som ska tillsättas, för att normalisera trycket, och tillsätt omedelbart därefter beredningsbufferten försiktigt längs reaktionsflaskans insida för att avsluta inkubationen. Undvik skumbildning, skakning och agitering av blandningen.

Steg 5: Testa den [^{90}Y]-märkta Zevalinlösningen avseende radioaktivitet

Radiokemisk renhet hos den radioaktiva beredningen gäller så länge som mer än 95% av yttrium-90 är inkorporerat i den monoklonala antikroppen.

Före administrering till patient måste procentandelen radioaktiv inkorporering i den beredda [^{90}Y]-märkta Zevalinlösningen kontrolleras i enlighet med det förfaringssätt som beskrivs nedan.

Obs: Patientdosen får inte överstiga 1200 MBq.

<u>Anvisningar för att avgöra procentandelen radioaktiv inkorporering</u>
Test av radiokemisk renhet utförs med tunnskiktskromatografi (ITCL) och bör utföras enligt följande beskrivning:
Erforderlig utrustning som inte medföljer Zevalinsatsen:

- Framkallningskammare för kromotografi
- Mobil fas: 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning, bakteriostatikafri
- ITLC-remsor (t.ex. ITLC TEC kromatografiska kontrollremsor, Biodex, Shirley, New York, USA, Art. Nr. 150-772 or motsvarande; dimensioner: 0,5-1 cm x 6 cm)

- scintillationsflaskor
- vätskescintillationscocktail (LSC-cocktail) (t.ex. Ultima Gold, art-nr 6013329, Packard Instruments, USA eller motsvarande)

Testanvisning:

1.) Tillsätt cirka 0,8 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) till framkallningskammaren och var noga med att inte vätskan vidrör startpunkten vid 1,4 cm på ITCL-remsan.

2.) Använd en 1ml-insulinspruta med en 25–26 G-nål och placera en droppe (7-10 µl) med [^{90}Y]-märkt Zevalin på ITLC-remsan vid dess startpunkt. Placera en droppe på var och en av de tre ITLC-remsorna och kör dem. Det kan vara nödvändigt att späda lösningen med [^{90}Y]-märkt Zevalin (1:100) innan den appliceras på ITLC-remsorna.

3.) Placera ITLC-remsan i framkallningskammaren och låt lösningsmedelsfronten passera förbi 5,4-cm-märket.

4.) Avlägsna ITLC-remsan och halvera den vid skärningslinjen 3,5 cm. Placera varje halva i separata skintillationsflaskor till vilka 5 ml LSC-cocktail tillsätts (t.ex. Ultima Gold, katalognr 6013329, Packard Instruments, USA eller motsvarande). Räkna varje skintillationsflaska i en betaräknare eller i en lämplig räknare i 1 minut (CPM), registrera nettotalen med korrigering för bakgrund.

5.) Beräkna den genomsnittliga radiokemiska renheten (RCP) enligt följande:

6.) Genomsnitts-% RCP = $\frac{\text{netto CPM nedre halva}}{\text{netto CPM övre halva + netto CPM nedre halva}} \times 100$

7.) Om den genomsnittliga radiokemiska renheten är mindre än 95%, bör preparatet inte administreras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkaren av aktivt(a) innehållsämne(n) av biologiskt ursprung
Biogen IDEC, Inc.
14 Cambridge Center
Cambridge, MA 02142
USA

Namn på och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats
CIS bio international
RN 306- Saclay
B.P. 32
91192 Gif-sur-Yvette Cedex
Frankrike

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av marknadföringstillståndet åtar sig att utföra studier och vidare säkerhetsövervakningsåtgärder som har presenterats i farmkovigilansplanen, version 1.1 av Riskhanteringsplan (RMP), framlagt i modul 1.8.2 av ansökan för godkännandet för försäljning och eventuella påföljande uppdateringar av RMP.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zevalin 1,6 mg/ml beredningssats för radioaktiva läkemedel för infusion
Ibritumomab tiuxetan [^{90}Y]

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En injektionsflaska innehåller 3,2 mg ibritumomab tiuxetan* som ska spädas till 2 ml lösning (1,6 mg per ml).

* rekombinanta murina IgG_1 monoklonala antikroppar framställda med hjälp av DNA-teknologi i en cellinje av ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler) som konjugerats till kelatbildande agenten MX-DTPA.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Injektionsflaska med ibritumomab tiuxetan:
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

Injektionsflaska med natriumacetat:
Natriumacetat
Vatten för injektionsvätskor

Injektionsflaska med beredningsbuffert:
Human albumin i lösning
Natriumklorid
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Natriumhydroxid
Kaliumdivätefosfat
Kaliumklorid
DTPA
Saltsyra, utspädd
Vatten för injektionsvätskor

För ytterligare information, se bipacksedeln.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Beredningssats för radioaktivt läkemedel för infusion.

En injektionsflaska ibritumomab tiuxetan.

2 ml natriumacetatlösning

10 ml beredningsbuffert

Tom injektionsflaska (reaktionsflaska) (10 ml)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får endast administreras av behörig personal.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat
Efter beredning rekommenderas att lösningen används omedelbart. Färdigberedd lösning är kemiskt och fysikaliskt stabil under 8 timmar vid 2 °C–8 °C i skydd från ljus.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Injektionsflaskorna förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Kontaminerat material måste destrueras som radioaktivt avfall på lagstadgat sätt.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/264/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Tillverkningssats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA MED IBRITUMOMAB TIUXETAN LÖSNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zevalin 1,6 mg/ml beredningssats för radioaktiva läkemedel
Ibritumomab tiuxetan lösning
Intravenös infusion efter beredning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Tillverkningssats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3,2 mg/2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED NATRIUMACETAT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zevalin 1,6 mg/ml beredningssats för radioaktiva läkemedel
Natriumacetatlösning
Intravenös infusion efter beredning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Tillverkningssats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED BEREDNINGSBUFFERT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zevalin 1,6 mg/ml beredningssats för radioaktiva läkemedel
Beredningsbuffert
Intravenös infusion efter beredning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Tillverkningssats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR REAKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zevalin1,6 mg/ml beredningssats för radioaktiva läkemedel
Reaktionsflaska
Intravenös infusion efter beredning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Tillverkningssats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Tom

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Zevalin 1,6 mg/ml, beredningssats för radioaktiva läkemedel för infusion
Ibritumomab tiuxetan [^{90}Y]

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande**:**
1. Vad Zevalin är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Zevalin
3. Hur du använder Zevalin
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zevalin ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. VAD ZEVALIN ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Detta läkemedel är ett radioaktivt läkemedel enbart avsett för behandling.

Zevalin är en beredningssats för den aktiva substansen ibritumomab tiuxetan [^{90}Y], en monoklonal antikropp märkt med den radioaktiva substansen yttrium 90 (^{90}Y). Zevalin binder till ett protein (CD20) på ytan av vissa vita blodkroppar (B-celler) och dödar dem genom bestrålning.

Zevalin används för att behandla patienter som har specifika undergrupper av non-Hodgkins-lymfom av B-cellstyp (CD20+ indolent eller transformerat NHL av B-cellstyp) om tidigare behandling med rituximab, en annan monoklonal antikropp, inte har fungerat, eller har slutat fungera (refraktär eller recidiverande sjukdom).

Zevalin används också hos tidigare obehandlade patienter med follikulärt lymfom. Det används som **konsoliderings**behandling för att förbättra minskningen i antalet lymfomceller (remission) vid den första kemoterapin.

Användningen av Zevalin innebär att du exponeras för små mängder radioaktivitet. Din läkare och läkaren inom nukleärmedicin har ansett att den kliniska nyttan du kommer att erhålla från behandlingen med radioaktivt läkemedel väger tyngre än strålningsrisken.

2. VAD DU BEHÖVER VETA INNAN DU ANVÄNDER ZEVALIN

Använd inte Zevalin:
- om du är **allergisk** (överkänslig) mot något av följande:
  - ibritumomab tiuxetan, yttriumklorid eller mot något av övriga innehållsämnen i Zevalin (anges i avsnitt 6)
  - rituximab eller andra proteiner från mus/råtta (murina proteiner)
- om du är gravid eller ammar (se också avsnittet Graviditet och amning).

Var särskilt försiktig med Zevalin
Zevalin rekommenderas inte i följande fall eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts:

- **mer än en fjärdedel** av din benmärg innehåller elakartade abnorma celler.
- om mer än en fjärdedel av din benmärg **har behandlats med yttre strålbehandling** (en sorts radioterapi).
- **om du får enbart Zevalin och antalet blodplättar är färre än 100 000/mm^3.**
- **om antalet blodplättar är färre än 150 000/mm^3 efter kemoterapi.**
- **om antalet vita blodkroppar är färre än 1 500/mm^3.**
- **om du har genomgått benmärgstransplantation eller fått blodstamceller tidigare.**

Om du har behandlats med andra proteiner (särskilt från mus) innan Zevalin-behandlingen, är risken större att du får en allergisk reaktion. Du kan därför behöva göra ett test för att undersöka om du har en viss sorts antikroppar.

Dessutom rekommenderas inte Zevalin till patienter med non-Hodgkin-lymfom som innefattar hjärnan och/eller ryggmärgen eftersom dessa patienter in har inkluderats i kliniska prövningar.

Barn
Zevalin rekommenderas inte till barn under 18 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts.

Äldre patienter
Det finns endast begränsade data vid användning hos äldre patienter (65 år eller äldre). Inga övergripande skillnader i säkerhet och effekt har observerats mellan dessa patienter och yngre patienter.

Andra läkemedel och Zevalin
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.
Framför allt kommer din läkare att behöva avbryta behandling med tillväxtfaktorer såsom filgrastim under 3 veckors tid innan du får Zevalin, tills två veckor efter Zevalin-behandlingen.

Om du får Zevalin mindre än 4 månader efter kemoterapi som innehåller den aktiva substansen fludarabin, är risken större för dig att antalet blodkroppar minskar.

Tala om för din läkare att du har fått Zevalin om du ska vaccineras efter behandlingen.

Graviditet och amning
Zevalin får inte användas under graviditet. Din läkare kommer att göra tester för att utesluta graviditet innan du påbörjar behandling. Kvinnor i fertil ålder och manliga patienter måste använda pålitliga preventivmedel under behandlingen med Zevalin och upp till ett år efter att behandlingen har avslutats.
Det finns en potentiell risk att joniserande strålning av Zevalin kan skada dina äggstockar och testiklar.
Fråga din läkare hur detta kan påverka dig, särskilt om du planerar att skaffa barn i framtiden.

Kvinnor får inte amma under behandlingen och under 12 månader efter behandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner
Zevalin kan påverka din förmåga att köra och använda maskiner, eftersom yrsel är en vanlig biverkning. Var försiktig tills du är säker på att du inte påverkas.

Zevalin innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller upp till 28 mg natrium per dos, beroende på koncentrationen radioaktivitet. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. HUR DU ANVÄNDER ZEVALIN

Det finns stränga lagar om användning, hantering och kassering av radioaktiva läkemedel. Zevalin kommer endast att användas i särskilda kontrollerade miljöer. Läkemedlet kommer endast att hanteras och ges till dig av personal som är utbildad och kan använda det på ett säkert sätt. Personalen kommer att vara särskilt noga med att läkemedlet används säkert och kommer att informera dig om vad de gör.

Dosen av Zevalin beror på din kroppsvikt, antalet blodplättar och vad Zevalin används for (indikation). Maximal dos får inte överskrida 1200 MBq (”megabecquerel”, en enhet som används för att mäta radioaktivitet).

Zevalin används med ett annat läkemedel som innehåller den aktiva substansen rituximab.
Du kommer att få totalt 3 infusioner under två sjukhusbesök med 7 till 9 dagars mellanrum.
- Dag 1 får du en infusion med rituximab
- Dag 7, 8 eller 9 får du en infusion med rituximab följd av en infusion med Zevalin strax därefter (inom 4 timmar).

Rekommenderad dos är:
Vid konsolideringsbehandling hos patienter med follikulärt lymfom
- Vanlig dos är 15 MBq/kg kroppsvikt.

Vid behandling av patienter med recidiverat eller refraktärt non-Hodgkins-lymfom som inte svarar på behandling med rituximab
- Vanlig dos är 11 eller 15 MBq per kg kroppsvikt, beroende på ditt antal blodplättar.

Beredning av Zevalin
Zevalin används inte direkt, utan måste beredas av sjukvårdspersonal först. Beredningssatsen gör att antikroppen ibritumomab tiuxetan kopplas till den radioaktiva isotopen yttrium ^{90}Y (radioaktiv märkning).

Hur Zevalin ges
Zevalin ges genom intravenös infusion (dropp i en ven) som vanligtvis tar ungefär 10 minuter.

Efter du har fått Zevalin
Mängden radioaktivitet som din kropp utsätts för på grund av Zevalin är mindre än den skulle vara med radioterapi. Den största delen av radioaktiviteten sönderfaller i kroppen, men en liten del avlägsnas via urinen. Därför måste du tvätta dina händer noggrant efter varje urinering under en vecka efter infusionen med Zevalin.

Efter behandlingen kommer din läkare att ta blodprov regelbundet för att kontrollera antalet blodplättar och vita blodkroppar. Värdena brukar sjunka kring två månader efter det att behandlingen påbörjades.
Om din läkare planerar att behandla dig med ytterligare en antikropp efter behandlingen med Zevalin kommer du att behöva göra ett test för att undersöka om du har en viss sorts antikroppar. Din läkare kommer att berätta om detta gäller för dig.

Om du har fått för stor mängd av Zevalin
Din läkare kommer att ge dig lämplig behandling om du får oönskade effekter. Detta kan innebära avbrytande av Zevalin-behandling och istället behandling med tillväxtfaktorer eller dina egna stamceller.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Zevalin orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala **genast** om för din läkare om du upplever något av följande symtom:

- **infektion:** feber, frossa
- **blodförgiftning (sepsis):** feber och frossa, ändrad mental status, snabb andning, snabb hjärtfrekvens, minskad urinutsöndring, lågt blodtryck, chock, svårigheter med blödningar eller blodlevring
- **infektion i lungan (lunginflammation):** andningssvårigheter
- **lågt antal blodkroppar:** onormal benägenhet för blåmärken, rikligare blödning än vanligt efter skada, feber, eller om du känner dig ovanligt trött eller andfådd
- **svåra reaktioner i slemhinnor,** som kan förekomma dagar eller månader efter att Zevalin och/eller rituximab har administrerats. Din läkare kommer att avbryta behandlingen omedelbart
- **extravasering** (läckage av infusionen till omgivande vävnader): smärta, brännande känsla, svidande eller annan reaktion vid infusionsstället under administrering. Din läkare kommer omedelbart att avbryta infusionen och fortsätta infusionen i en annan ven
- **allergiska** *(överkänslighet)* **reaktioner/infusionsreaktioner**: symtom på allergiska reaktioner/infusionsreaktioner kan vara hudreaktioner, andningssvårigheter, svullnad, klåda, rodnad, frossa, yrsel (som är ett möjligt tecken på lågt blodtryck). Beroende på vilken typ/hur svår din reaktion är, bestämmer din läkare om behandlingen måste avbrytas omedelbart.

<u>Biverkningarna som är markerade med en asterisk (*) har i några fall lett till döden, antingen i kliniska prövningar eller under marknadsföring av produkten.</u>
<u>Biverkningarna som är markerade med två asterisker (**) har dessutom observerats under konsolideringsbehandling.</u>

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- minskat antal blodplättar, vita och röda blodkroppar *(trombocytopeni, leukocytopeni, neutropeni, anemi)**
- illamående
- svaghet, feber, frossa *(stelhet)*
- infektion*
- trötthet**
- röda prickar under huden *(petekier)***

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- blodförgiftning *(sepsis)**; infektion i lungorna *(lunginflammation)**; urinvägsinfektion, svampinfektioner i munnen *(muntorsk)*
- annan blodrelaterad cancer *(myelodysplastiskt syndrom (MDS) / akut myeloid leukemi (AML))**; tumörsmärta
- feber med minskat antal specifika vita blodkroppar *(febril neutropeni)*; minskat antal av alla blodkroppar *(pancytopeni)**; minskat antal lymfocyter *(lymfocytopeni)*
- allergiska *(överkänslighet)* reaktioner
- allvarlig aptitförlust *(anorexi)*
- känsla av oro *(ångest)*; svårt att sova *(insomnia)*
- yrsel; huvudvärk,
- blödning till följd av minskat antal blodplättar*
- hosta; rinnande näsa
- kräkningar, smärta i magen *(buken)*; diarré; matsmältningsbesvär; halsirritation; förstoppning
- hudutslag; klåda *(pruritus)*
- ledvärk *(artralgi)*; muskelsmärta *(myalgi)*; ryggsmärta; nacksmärta
- smärta; influensaliknande symtom, allmänt illabefinnande *(sjukdomskänsla)*, svullnad till följd av vätskeansamling i armar och ben och i andra vävnader *(perifert ödem)*; ökad svettning

- högt blodtryck *(hypertension)***
- lågt blodtryck *(hypotension)***
- utebliven menstruation *(amenorré)***

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- snabba hjärtslag *(takykardi)*

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)
- godartade hjärntumörer *(meningiom)*
- blödning i huvudet till följd av minskat antal blodplättar*

Biverkningar med okänd frekvens
- reaktion i hud och slemhinnor (inklusive *Stevens-Johnsons syndrom*)*
- läckage av infusionen till omgivande vävnader *(extravasering)*, som orsakar hudinflammation *(dermatit vid infusionsstället)* och fjällning *(deskvamation vid infusionsstället)* eller sår vid injektionsstället
- vävnadsskada runt tumörerna i lymfsystemet och komplikationer till följd av svullnad av sådana tumörer

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. HUR ZEVALIN SKA FÖRVARAS

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Detta läkemedel förvaras av sjukvårdspersonal.
Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
Injektionsflaskorna förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaringen måste ske i enlighet med nationellt regelverk för radioaktiva material.

Efter radioaktiv märkning, rekommenderas omedelbar användning. Stabilitet har visats i 8 timmar vid 2 °C–8 °C och i skydd från ljus.

6. FÖRPACKNINGENS INNEHÅLL OCH ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ibritumomab tiuxetan. Varje injektionsflaska innehåller 3,2 mg ibritumomab tiuxetan i 2 ml lösning (1,6 mg per ml).
- Övriga innehållsämnen är:
  - *injektionsflaska med ibritumomab tiuxetan*: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor
  - *injektionsflaska med natriumacetat*: natriumacetat, vatten för injektionsvätskor
  - *injektionsflaska med beredningsbuffert*: humant albumin i lösning, natriumklorid, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumhydroxid, kaliumdivätefosfat, kaliumklorid, DTPA, saltsyra (utspädd) för pH-justering, vatten för injektionsvätskor

Den färdiga beredningen efter radioaktiv märkning innehåller 2,08 [^{90}Y] ibritumomab tiuxetan i en totalvolym på 10 ml.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zevalin är en beredningssats för radioaktiva läkemedel för infusion, som innehåller:
- En injektionsflaska av glas med 2 ml klar, färglös ibritumomab tiuxetan lösning.
- En injektionsflaska av glas med 2 ml klar, färglös natriumacetatlösning.
- En injektionsflaska av glas med 10 ml klar, färglös beredningsbuffert.
- En reaktionsflaska av glas (tom)

Innehavare av godkännande för försäljning
Spectrum Pharmaceuticals B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Nederländerna

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.