

BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmaceutisk præparationssæt til infusion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Zevalin leveres som et sæt til præparation af yttrium-90 radioaktivt mærket ibritumomab tiuxetan. Sættet indeholder ét hætteglas med ibritumomab tiuxetan, ét hætteglas med natriumacetat, ét hætteglas med bufferopløsning og ét tomt reaktionshætteglas. Radionukleidet er ikke en del af dette sæt.

Ét hætteglas med ibritumomab tiuxetan indeholder 3,2 mg ibritumomab tiuxetan* i 2 ml opløsning (1,6 mg pr. ml).

*murint IgG₁ monoklonalt antistof, der er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i en kinesisk hamsterovarie (CHO)-cellelinie, og konjugeret til det chelaterende stof MX-DTPA.

Den endelige formulering efter radioaktiv mærkning indeholder 2,08 mg ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y] i et totalt volumen på 10 ml.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel kan indeholde op til 28 mg natrium pr. dosis afhængig af koncentrationen af radioaktivitet. Dette skal tages med i betragtning for patienter, der er på kontrolleret natriumdiæt.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Radiofarmaceutisk præparationssæt til infusion

Hætteglas med ibritumomab tiuxetan: Klar, farveløs opløsning

Hætteglas med natriumacetat: Klar, farveløs opløsning

Hætteglas med bufferopløsning: Klar gul til ravgul opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zevalin er indiceret til voksne.

[⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin er indiceret til konsolideringsbehandling af tidligere ubehandlede patienter med follikulært lymfom efter remissionsinduktion. Fordelen ved at anvende Zevalin efter behandling med rituximab i kombination med kemoterapi er ikke fastslået.

[⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin er indiceret til behandling af voksne patienter med rituximab recidiverende eller refraktær CD20+ follikulær B-celle non-Hodgkin's lymfom (NHL).

4.2 Dosering og administration

[⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin må kun modtages, håndteres og indgives af kvalificeret personale, og skal præpareres i overensstemmelse med gældende regler både i forhold til strålingssikkerhed og farmaceutisk kvalitet (se også pkt. 4.4, 6.6 og 12 for yderligere detaljer).

Dosering

Zevalin skal anvendes efter en forbehandling med rituximab. Se produktresuméet for rituximab for detaljeret vejledning i brugen af rituximab.

Behandlingen består af to intravenøse indgifter af rituximab og én indgift af [⁹⁰Y]-radioaktivt mærket Zevalin-opløsning i følgende rækkefølge:

Dag 1: Intravenøs indgift af 250 mg/m² rituximab.

Dag 7 eller 8 eller 9:

- Intravenøs infusion af 250 mg/m² rituximab kort tid (inden for 4 timer) før indgiften af [⁹⁰Y]-radioaktivt mærket Zevalin-opløsning.
- 10 minutters intravenøs infusion af [⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin-opløsning.

Gentagen brug: Data vedrørende genbehandling af patienter med Zevalin er ikke tilgængelige.

Den anbefalede radioaktive dosis af [⁹⁰Y]-radioaktivt mærket Zevalin-opløsning er:

Behandling af rituximab- recidiverende eller refraktær CD20+ follikulær B-celle non-Hodgkin's lymfom (NHL):

- patienter med ≥ 150.000 blodplader/mm³: 15 MBq/kg legemsvægt
- patienter med 100.000-150.000 blodplader/mm³: 11 MBq/kg.

Den maksimale dosis må ikke overskride 1200 MBq.

Gentagen brug: Data vedrørende genbehandling af patienter med [⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin er ikke tilgængelig.

Konsolideringsbehandling af tidligere ubehandlede patienter med follikulært lymfom efter remissionsinduktion.

- patienter med ≥ 150.000 blodplader/mm³: 15 MBq/kg op til maksimum 1200 MBq.
- Til patienter med under 150.000 blodplader pr. mm³ se pkt. 4.4.

Gentagen brug: Data vedrørende genbehandling af patienter med [⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin er ikke tilgængelige.

Specielle populationer

Pædiatrisk population

Zevalin bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år på grund af manglende oplysninger om sikkerhed og virkning.

Ældre personer

Der er begrænsede data vedrørende brugen hos ældre patienter (≥ 65 år). Der blev ikke set nogen samlede forskelle i sikkerhed og virkning mellem disse patienter og yngre patienter.

Patienter med nedsat leverfunktion

Sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Administration

[⁹⁰Y]-radioaktivt mærket Zevalin-opløsning skal præpareres i henhold til pkt. 12.

Før opløsningen gives til patienten, skal den procentvise radioaktive inkorporering i den færdige [⁹⁰Y] radioaktivt mærkede Zevalin kontrolleres ifølge proceduren, der er beskrevet i pkt. 12.

Hvis den gennemsnitlige radiokemiske renhed er mindre end 95 %, må præparatet ikke indgives.

Den færdige opløsning skal indgives som en langsom intravenøs infusion over 10 minutter.

Infusionen må ikke indgives som en intravenøs bolus.

Zevalin kan indgives direkte ved at stoppe flowet fra en infusionspose og indgive det direkte i slangen. Der skal indsættes et 0,2 eller 0,22 mikron filter med lav proteinbinding til slangen mellem patienten og infusionsporten. Slangen skal skylles med mindst 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, efter indgiften af Zevalin.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for ibritumomab tiuxetan, yttriumchlorid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Overfølsomhed over for rituximab eller over for andre murine proteiner.
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da behandlingen med Zevalin omfatter rituximab, skal man også læse produktresuméet for rituximab.

[⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin-opløsning må kun modtages, håndteres og administreres af kvalificeret personale med behørig statsautorisation til brug og håndtering af radionuklider i specielt afmærkede kliniske områder. Modtagelse, præparering, anvendelse, overførsel, opbevaring og bortskaffelse skal ske i henhold til regler og/eller relevante autorisationer/tilladelser fra de lokale myndigheder.

Radiofarmaceutiske midler skal præpareres af brugeren på en sådan måde, at både kravene til strålingssikkerhed og farmaceutisk kvalitet er opfyldt. Der skal tages passende aseptiske forholdsregler, som overholder kravene til God Klinisk Praksis for lægemidler.

Indgiften skal gives under tæt overvågning af en erfaren læge med komplet genoplivningsudstyr umiddelbart tilgængeligt (for radiofarmaceutiske forsigtighedsregler se også pkt. 4.2 og 12).

[⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin-opløsning må ikke indgives til patienter, der sandsynligvis vil udvikle tegn på livstruende hæmatologisk toksicitet.

Zevalin må ikke indgives til de nedenfor nævnte patienter, da sikkerheden og virkningen ikke er blevet fastslået:

- patienter, hos hvem mere end 25 % af knoglemarven er infiltreret af lymfocytter,
- patienter, som tidligere er behandlet med ekstern strålebehandling, der involverede mere end 25 % af den aktive knoglemarv,
- patienter med blodpladetal $<100.000/\text{mm}^3$ (monoterapi) og $<150.000/\text{mm}^3$ (konsolidering)
- patienter med et neutrofilantal på $<1.500/\text{mm}^3$
- patienter, som tidligere har fået foretaget knoglemarvstransplantation eller stamcellesupport.

- *Hæmatologisk toksicitet*

Der skal særligt udvises forsigtighed ved knoglemarvssuppression. Hos de fleste patienter resulterer indgift af Zevalin (efter forbehandling med rituximab) i alvorlig og længerevarende cytopeni, der almindeligvis er reversibel (se pkt. 4.8). Derfor skal det samlede blodcelle- og blodpladetal overvåges ugentligt efter Zevalin-behandlingen, indtil niveauerne bliver normale igen eller i henhold til klinisk indikation. Risikoen for hæmatologisk toksicitet kan øges efter forudgående behandling, der inkluderer fludarabin (for detaljer se pkt. 4.5).

- *Behandling med vækstfaktorer*

Patienten må ikke blive behandlet med vækstfaktorer, fx G-CSF i 3 uger før behandlingen med Zevalin og i 2 uger efter afslutningen af behandlingen, for at der kan foretages en korrekt vurdering af, om der er en tilstrækkelig knoglemarvsreserve, og da hurtigt delende myeloide celler er potentielt sensitive over for stråling (se også pkt. 4.5).

- *Humane anti-murine antistoffer*

Patienter, som blev behandlet med murin-deriverede proteiner inden Zevalin-behandlingen, bør testes for humane anti-murine antistoffer (HAMA). Hos patienter, der har udviklet HAMA, kan der forekomme allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner, når de bliver behandlet med Zevalin eller andre murin-deriverede proteiner.

Efter anvendelse af Zevalin bør patienten generelt testes for HAMA, inden yderligere behandling med murinafledte proteiner.

- *Infusionsreaktioner*

Der kan opstå infusionsreaktioner under eller efter indgift af Zevalin efter forbehandling med Rituximab. Tegn og symptomer på infusionsreaktioner kan omfatte svimmelhed, hoste, kvalme, opkastning, udslæt, pruritus, takykardi, asteni, pyreksi, og kulderystelser (se pkt. 4.8). Ved potentielt alvorlige infusionsreaktioner skal behandlingen stoppes øjeblikkeligt.

- *Overfølsomhed*

Overfølsomhedsreaktioner efter Zevalin-behandling er almindeligt forekommende. Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi forekommer hos < 1% af patienterne (se også pkt. 4.8). Ved overfølsomhedsreaktioner skal Zevalin-infusionen stoppes øjeblikkeligt. Lægemidler til behandling af overfølsomhedsreaktioner, f.eks. adrenalin, antihistaminer og kortikosteroider, bør være umiddelbart tilgængelig i tilfælde af allergiske reaktioner under indgivelse af rituximab eller Zevalin.

- *Alvorlig mukokutane reaktioner*

I forbindelse med Zevalin-behandling efter forbehandling med rituximab er der set alvorlige mukokutane reaktioner, herunder Steven-Johnsons syndrom, nogle med fatalt udfald. Reaktionen begynder fra dage til måneder efter behandlingen. Behandlingen skal seponeres hos patienter, der oplever en alvorlig mukokutan reaktion.

- *Kontraception*

Der er ikke udført langvarige dyreforsøg af virkningen på fertilitet og forplantningsevne. Der er en potentiel risiko for, at den ioniserende stråling fra [⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin kan have en toksisk effekt på de kvindelige og mandlige gonader. På grund af stoffets beskaffenhed bør kvinder i den fødedygtige alder samt mænd anvende effektive præventionsmidler under og indtil 12 måneder efter behandlingen med Zevalin (se også pkt. 4.6 og 5.2).

- *Immunisering*

Der er ikke foretaget studier af sikkerheden og virkningen ved immunisering med vacciner, især levende virusvacciner, efter behandling med Zevalin. På grund af den potentielle risiko for at udvikle virale infektioner bør levende virale vacciner ikke gives til patienter, der for nylig har fået Zevalin (se pkt. 4.5). Den potentielt begrænsede mulighed for at generere primær eller anamnestic humoral respons over for vacciner efter Zevalin-behandling skal tages med i betragtning.

- *NHL med påvirkning af centralnervesystemet((CNS)*

Der foreligger ikke data om patienter med CNS-lymfomer, da disse patienter ikke indgik i de kliniske studier. Zevalin bør derfor ikke anvendes til NHL-patienter, hvor der er påvirkning af CNS.

- *Ekstravasation*

For at undgå strålerelaterede vævsskader kræves nøje overvågning for at opdage eventuel ekstravasation under Zevalin-administrationen. Hvis der opstår tegn eller symptomer på ekstravasation, skal infusionen stoppes øjeblikkeligt, og genoptages i en ny vene.

- *Sekundære maligniteter*

Brugen af Zevalin er forbundet med en øget risiko for sekundære maligniteter, herunder akut myeloid leukæmi (AML) og myelodysplasi (MDS) (se også pkt. 4.8).

- *Hjælpestoffer*

Den endelige [⁹⁰Y] radioaktivt mærkede Zevalin-opløsning indeholder op til 28 mg natrium pr. dosis afhængig af koncentrationen af radioaktivitet. Dette skal tages med i betragtning for patienter, der er på kontrolleret natriumdiæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ingen kendte interaktioner med andre medicinske produkter. Der er ikke udført interaktionsstudier.

Vækstfaktor-behandling som fx G-CSF må ikke gives til patienten i 3 uger før Zevalin-behandlingen, samt i 2 uger efter behandlingen er afsluttet (se også pkt. 4.4).

I et klinisk studie, hvor Zevalin blev indgivet som konsolidering efter forudgående 1. linjekemoterapi, sås en højere hyppighed af alvorlig og vedvarende neutropeni og trombocytopeni hos de patienter, der havde fået Zevalin inden for 4 måneder efter en kombinationskemoterapi med fludarabin og mitoxantron og/eller cyclofosamid sammenlignet med de patienter, der havde fået anden kemoterapi. Derfor kan risikoen for hæmatologisk toksicitet være øget, når Zevalin indgives kort efter (< 4 måneder) en behandling, der omfatter fludarabin (se også pkt. 4.4).

Der er ikke foretaget studier af sikkerheden og virkningen ved immunisering med vacciner, især levende virusvacciner, efter behandling med Zevalin (se også ”Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke udført dyreforsøg med ibritumomab tiuxetan vedrørende forplantningsevne. Da IgG vides at passere placenta, og på grund af den signifikante risiko der er forbundet med stråling, er Zevalin kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3)..

Graviditet skal udelukkes inden påbegyndelse af behandling af kvinder.

Ved udebleven menstruation skal kvinden betragtes som værende gravid, indtil andet er påvist, og alternative behandlinger, der ikke involverer ioniserende stråling, bør derefter overvejes.

Fertile kvinder samt mænd skal anvende sikre kontractionsmetoder under behandlingen med Zevalin og i op til 12 måneder efter behandlingen.

Amning

Selv om det ikke vides, om ibritumomab tiuxetan udskilles i human mælk, er det kendt, at IgG udskilles i human mælk. Derfor skal kvinden stoppe med at amme, da risikoen for absorption og immunsuppression hos barnet er ukendt. Zevalin skal anvendes efter forbehandling med rituximab,

hvor amning frarådes under behandlingen og i op til 12 måneder efter behandlingen (se produktresuméet for rituximab for detaljeret vejledning i brugen).

Fertilitet

Der er ikke udført dyreforsøg for at bestemme virkningen af Zevalin på fertiliteten hos hankøn eller hunkøn. Der er en potentiel risiko for, at ioniserende stråling med [⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin kan have toksiske virkninger på de kvindelige og mandlige gonader (se pkt. 4.4 og 5.2). Patienten skal informeres om, at fertiliteten kan blive påvirket, og at mandlige patienter skal overveje nedfrysning af sæd.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Zevalin kunne have indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og til at betjene maskiner, da svimmelhed er blevet rapporteret som en almindelig bivirkning.

4.8 Bivirkninger

Ekseponering for ioniserende stråling er forbundet med cancerinduktion og risiko for udvikling af arvelige defekter. Det er i alle tilfælde nødvendigt at sikre, at risiciene fra strålingen er mindre end risiciene fra selve sygdommen.

Da Zevalin anvendes efter forbehandling med rituximab (se pkt. 4.2 for flere detaljer), skal produktresuméet for rituximab også læses.

Den samlede sikkerhedsprofil for Zevalin efter forbehandling med rituzimab er baseret på data fra fem kliniske studier med 349 patienter med recidiverende eller refraktær i mindre grad, follikulær eller transformeret B-celle non-Hodgkin's lymfom, og desuden på data fra et studie med 204 patienter, der fik Zevalin som konsolideringsbehandling efter remissionsinduktion med 1. linjebehandling og fra overvågning efter markedsføringen.

De hyppigste bivirkninger hos patienter, der fik Zevalin efter forbehandling med rituximab, er trombocytopeni, leukocytopeni, neutropeni, anæmi, infektioner, pyrexi, kvalme, asteni, kulderystelser (rigors), petekkier og træthed.

De mest alvorlige bivirkninger hos patienter, der får Zevalin efter forbehandling med rituximab, er:

- Alvorlige og langvarige cytopenier (se også "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen")
- Infektioner
- Blødning under trombocytopeni
- Alvorlige mukokutane reaktioner (se også "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen")
- Myelodysplastisk syndrom / akut myeloid leukæmi

Dødelig udgang er set ved hver af følgende alvorlige bivirkninger. Indberetningerne er enten sket i forbindelse med kliniske studier eller efter markedsføringen.

- Infektion
- Sepsis
- Pneumoni
- Myelodysplastisk syndrom / akut myeloid leukæmi
- Anæmi
- Pancytopeni
- Blødning under trombocytopeni
- Interkraniel blødning under trombocytopeni
- Mukokutane reaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom

I tabellen nedenfor ses hyppigheden af de bivirkninger, der anses for i det mindste at have en mulig relation til Zevalin efter forbehandling med rituximab. Disse bivirkninger er baseret på data fra fem kliniske studier med 349 patienter med recidiverende eller refraktær lavgrads follikulær eller transformeret B-celle non-Hodgkin's lymfom. Desuden blev de bivirkninger, der er markeret med ** set i studiet med 204 patienter, der modtog Zevalin som konsolideringsbehandling efter 1. linje-remissionsinduktion, hvor det var indiceret. De bivirkninger, der kun er set efter markedsføringen, og hvor hyppigheden ikke kunne fastslås, er opført under ”ikke kendt”.

Bivirkningerne nedenfor er klassificeret i henhold til hyppighed og systemorganklasser (MedDRA).

Hyppigheden af bivirkningerne er defineret på følgende måde: (meget almindelig $\geq 1/10$, almindelig $\geq 1/100$ til $<1/10$, ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $<1/100$, sjælden: $\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$; meget sjælden: $<1/10.000$).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter aftagende alvorlighed.

Tablet 1: Bivirkninger rapporteret i kliniske studier eller efter markedsføringen hos patienter, der er blevet behandlet med Zevalin efter forbehandling med rituzimab.

Systemorganklasse (MedDRA)	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$)	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion*	Sepsis*, Pneumoni*, Urinvejsinfektion Oral candidiasis,			
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Tumorsmerter, Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi*, **		Meningiom	
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni, Leukocytopeni, Neutropeni, Anæmi*	Febril neutropeni, Pancytopeni*, Lymfocytopeni			
Immunsystemet		Overfølsomhedsreaktion			
Metabolisme og ernæring		Anorexi			
Psykiske forstyrrelser		Ængstelse, Søvnløshed			
Nervesystemet		Svimmelhed, Hovedpine,			
Hjerte			Takykardi		
Vaskulære sygdomme	Petekkier**	Blødning under trombocytopeni* Hypertension** Hypotension**		Intrakraniel blødning under trombocytopeni*	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, Rhinitis			
Mave-tarmkanalen	Kvalme	Opkastning Abdominalsmerter,			

Systemorganklasse (MedDRA)	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Ikke kendt
		Diarré, Dyspepsi, Halsirritation, Forstoppelse			
Det reproduktive system og mammae		Amenorrhoea**			
Hud og subkutane væv		Udslæt Pruritus			Mukokutane reaktioner (herunder Stevens-Johnsons syndrom)*
Knogler, led, muskler og bindevæv		Arthralgi, Myalgi, Rygsmerte Nakkesmerter			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni, Pyrexi, Rigors Træthed**	Smerter Influenza-lignende symptomer, Ubehag, Perifert ødem, Øget svedafsondring			Ekstravasation med efterfølgende reaktioner på infusionsstedet Skade på vævet omkring lymfomet og komplikationer på grund af hævelse af lymfomet

* Dødelig udgang er set.

** Er set i et studie med 204 patienter, der fik Zevalin som konsolidering efter 1. linje-remissionsinduktion.

Den mest passende MedDRA-betegnelse er anvendt til at beskrive en bestemt reaktion og dens synonymer og tilhørende tilstande.

- Blod og lymfesystem

Hæmatologisk toksicitet er meget almindeligt forekommende i kliniske studier, og er dosisbegrænsende (se også ”Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”). Den mediane tid til opnået blodplade- og granulocyt nadir var cirka 60 dage efter behandlingsstart. I de kliniske studier med indikationen recidiverende eller refraktær NHL, blev trombocytopeni grad 3 eller 4 indberettet med en gennemsnitstid til regenerering på 13 og 21 dage, og neutropeni grad 3 eller 4 med en gennemsnitstid til regenerering på 8 og 14 dage. Når Zevalin blev givet som konsolidering efter remissionsinduktion med 1. linjebehandling, var gennemsnitstiden til regenerering hhv. 20 og 35 dage for trombocytopeni grad 3 eller 4, og 20 og 28 dage for neutropeni grad 3 eller 4.

- Infektioner og parasitære sygdomme

- Data fra fem kliniske studier med 349 patienter med recidiverende eller refraktær lavgrads follikulær eller transformeret B-celle non-Hodgkin's lymfom:
I løbet af de første 13 uger efter behandling med Zevalin var infektioner meget almindeligt forekommende hos patienterne. Grad 3- og grad 4-infektioner var almindeligt forekommende. Under opfølgningen var infektioner almindeligt forekommende. Af disse var grad 3 almindeligt forekommende og grad 4 ikke almindeligt forekommende.
- Data fra 204 patienter, der fik Zevalin som konsolideringsbehandling efter 1. linje-remissionsinduktion:
Infektioner var meget almindeligt forekommende.

Infektioner kan være bakterielle, fungale, virale, herunder reaktivering af latente vira.

- Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Der er set ekstravasation med efterfølgende reaktioner på indgiftsstedet som f.eks. dermatitis, deskvamation på infusionsstedet, og sår på injektionsstedet.

Zevalin-relateret stråling kan skade vævet omkring lymfomet og forårsage komplikationer på grund af forstørrelse af lymfomet.

- Immunsystemet

Data fra fem kliniske studier med 349 patienter med recidiverende eller refraktær lavgrads follikulær eller transformeret B-celle non-Hodgkin's lymfom:

Overfølsomhedsreaktioner efter Zevalin-indgift er almindeligt forekommende. Alvorlige (grad 3/4) overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner forekommer hos mindre end 1% af patienterne (se også "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

- Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)
 - Sekundære maligniteter

Refraktær eller recidiverende NHL:

Myelodysplasi (MDS) / akut myeloid leukæmi (AML) er set hos 11 ud af 211 patienter med recidiverende eller refraktær NHL, som fik Zevalin-behandling, i fire studier.

Konsoliseringsbehandling:

I den endelige analyse efter ca. 7,5 år af et studie, der undersøgte virkning og sikkerhed af Zevalin-konsolidering hos patienter med fremskredet follikulært lymfom, som responderede på 1. linje-kemoterapi (studie 4, pkt. 5.1), var der 26 (12,7 %) ud af 204 patienter, som fik Y-90 Zevalin efter 1. linje-kemoterapi, som udviklede anden primær malignitet, sammenlignet med 14 (6,8 %) patienter i kontrolarmen. Syv patienter i Zevalin-armen (3,4 %, 7/204) blev diagnosticeret med MDS/AML sammenlignet med en patient (0,5 %, 1/205) i kontrolarmen, med en median followup på 7,3 år. 8 (3,9 %) patienter i Zevalin-armen døde som følge af anden primær malignitet sammenlignet med 3 (1,5 %) patienter i kontrolarmen. 5 (2,5 %) patienter i Zevalin-armen døde som følge af MDS/AML sammenlignet med ingen patienter i kontrolarmen.

Risikoen for at udvikle sekundær myelodysplasi eller leukæmi efter behandling med alkylende stoffer er velkendt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er i kliniske studier givet doseringer på op til 19,2 MBq/kg Zevalin. Der blev observeret forventet hæmatologisk toksicitet, herunder grad 3 eller grad 4. Patienterne kom sig efter disse tegn på toksicitet, og overdoserne fik ikke alvorlige eller letale følger.

Der er ingen kendt specifik antidot mod overdosering med [⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin.

Behandlingen består af ophør med anvendelse af Zevalin samt støttende behandling, hvilket kan omfatte vækstfaktorer. Hvis tilgængelig, bør der administreres autolog stamcellestøtte til behandling af hæmatologisk toksicitet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Forskellige terapeutiske radiofarmaceutiske lægemidler.
ATC-kode: V10XX02

Virkningsmekanisme

Ibritumomab tiuxetan er et rekombinant murint IgG₁ kappa-monoklonalt antistof specifikt for B-celle antigenet CD20. Ibritumomab tiuxetan er specifik for antigenet CD20, som befinder sig på overfladen af maligne og normale B-lymfocytter. Under B-celle modning viser CD20 sig først i mellemstadiet af B-lymfoblast (præ-B-celle) og forsvinder under slutstadiet af B-cellernes modning til plasmaceller. Den løsnes ikke fra celleoverfladen og internaliseres ikke ved binding af antistoffer.

[⁹⁰Y] radioaktivt mærket ibritumomab tiuxetan bindes specifikt til B-celler, inklusive maligne celler, der udtrykker CD20. Isotopen yttrium-90 er en ren β-emitter og har en gennemsnitlig vejlængde på cirka 5 mm. Dette resulterer i evnen til at dræbe både målrettede og omkringliggende celler.

Det konjugerede antistof har en tilsyneladende affinitetskonstant til CD20-antigenet på cirka 17 nM. Bindingsmønsteret er meget begrænset og har ingen krydsreaktivitet til andre leukocytter eller til andre typer humant væv.

Rituximab forbehandling er nødvendig for at fjerne cirkulerende B-celler, således at ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y] kan videregive den radioaktive stråling mere specifikt til B-cellerne i lymfomet. Rituximab indgives i en reduceret dosis sammenlignet med den godkendte monoterapi.

Farmakodynamisk virkning

Behandling med [⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin fører desuden til depletering af normale CD20+ B-celler. Farmakodynamiske analyser påviste, at dette var en midlertidig virkning; restitution af normale B-celler begyndte inden for 6 måneder, og gennemsnitsantallet af B-celler var inden for normalområdet inden for 9 måneder efter behandlingen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen af terapeutisk Zevalin-regimen er blevet evalueret i to multicenterstudier, hvori der i alt deltog 197 patienter. Det terapeutiske Zevalin-regimen blev indgivet i to trin (se pkt. 4.2). Virkningen og sikkerheden af en variation af det terapeutiske Zevalin-regimen, hvori der anvendtes en reduceret dosis ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y], blev yderligere defineret i et tredje studie, hvori der i alt deltog 30 patienter, som havde mild trombocytopeni (blodpladetal 100.000 til 149.000 celler/mm³).

Studiet 1 var et enkelt-arm studie med 54 patienter med recidiverende follikulære lymfomer, der er refraktære over for rituximab-behandling. Patienter blev betragtet som refraktære, hvis deres sidste tidligere behandling med rituximab ikke resulterede i en komplet eller delvis respons, eller hvis tiden til sygdommens progression (TTP = time to disease progression) var < 6 måneder. Studiets primære effektivitetsendepunkt var den overordnede responsgrad (ORR = overall response rate) ved anvendelse af "International Workshop Response Criteria" (IWRC). Sekundære effektivitetsendepunkter inkluderede tiden til sygdommens progression (TTP) og responsens varighed (DR = duration of response). I en sekundær analyse, hvor den objektive respons over for terapeutisk Zevalin-regimen blev sammenlignet med reaktionen, der observeredes med den seneste behandling med rituximab, var den gennemsnitlige varighed af respons efter det terapeutiske Zevalin-regimen 6 måneder versus 4 måneder. Tabel 1 giver et resume af effektivitetsdata fra dette studie.

Studie 2 var et randomiseret, kontrolleret multicenterstudie, hvor det terapeutiske Zevalin-regimen blev sammenlignet med behandling med rituximab. Studiet blev udført med deltagelse af 143 rituximab-naive-patienter med recidiverende eller refraktær non-Hodgkin's lymfom (NHL) eller

transformeret B-celle NHL. I alt 73 patienter modtog det terapeutiske Zevalin regimen, og 70 patienter modtog rituximab, indgivet som en intravenøs infusion på 375 mg/m² ugentlig gange 4 doser. Studiets primære effektivitetsendepunkt var at bestemme ORR ved hjælp af IWRC (se Tabel 2). ORR var signifikant højere (80% vs. 56%, p = 0,002) for patienter behandlet med det terapeutiske Zevalin-regimen. De sekundære endepunkter, varighed af respons og tid til progression, viste ikke signifikante forskelle mellem de to behandlingsarme.

Tabel 2. Resume af effektivitetsdata hos patienter med recidiverende/refraktær lavgrads eller follikulær non-Hodgkin's lymfom (NHL) eller transformeret B-celle NHL

	Studie 1	Studie 2	
	Terapeutisk Zevalin regimen N = 54	Terapeutisk Zevalin regimen N = 73	Rituximab N = 70
Overordnet responsgrad (%)	74	80	56
Total responsgrad (%)	15	30	16
CRu grad ² (%)	0	4	4
Gennemsnits DR ^{3,4} (Måneder) [Område ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
Gennemsnits TTP ^{3,6} (Måneder) [Område ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]

¹IWRC:International Workshop response criteria

²CRu:Unconfirmed complete response (ubekræftet total respons)

³Estimeret med observeret område.

⁴Duration of response (responsvarighed):interval fra start af respons til progression af sygdom.

⁵“+” indikerer en igangværende respons.

⁶Time to Disease Progression (tiden til sygdommens progression): interval fra første infusion til progression af sygdom.

Studie 3 var et enkelt-arm studie med 30 patienter med recidiverende eller refraktær lavgrads, follikulær eller transformeret B-celle NHL, som havde mild trombocytopeni (blodpladetæl 100.000 til 149.000 eller/mm³). Ekskluderet fra studiet var patienter med ≥25% lymfomer i marven og/eller nedsat knoglemarvreserve. Patienter blev betragtet som havende nedsat knoglemarvreserve, hvis de havde et eller flere af følgende: Tidligere myeloablativ terapi med stamcellestøtte; tidligere ekstern stråling til > 25% af den aktive marv; et blodpladetæl <100.000 celler/mm³; eller neutrofil tæl <1.500 celler/mm³. I dette studie blev der anvendt en modifikation af det terapeutiske Zevalin regimen med en lavere [⁹⁰Y]-Zevalin aktivitet i forhold til legemsvægt (11 MBq/kg). Objektiv, varig klinisk respons blev observeret [67% ORR (95% CI: 48-85%), 11,8 måneder gennemsnits DR (område: 4-17 måneder)], hvilket resulterede i flere tilfælde af hæmatologisk toksicitet (se afsnit 4.8) end i studie 1 og 2.

Studie 4 undersøgte effekt og sikkerhed af konsolidering med Zevalin hos patienter med fremskredent follikulært lymfom, som responderede på 1. linjebehandling med kemoterapi.

Hovedinklusionskriterierne var:

CD20+ follikulær lymfom grad 1 eller 2, stadium III eller IV på diagnosetidspunktet, normale perifere blodceller, < 25 % involvering af knoglemarven, alder ≥ 18 år, komplet respons (CR/Cru) eller partiel respons (PR) efter 1. linjebehandling med kemoterapi bedømt ved en objektiv undersøgelse, CT-scanning og knoglemarvsbiopsi. Efter afslutning af induktionsbehandlingen blev patienterne randomiseret til behandling med enten Zevalin (250 mg/m² rituximab på dag -7 og 0), efterfulgt på dag 0 af Zevalin 15 MBq/kg legemsvægt, maksimaldosis 1200 MBq [n = 208]) eller ingen yderligere behandling (kontrolgruppe; n = 206). Induktionsbehandlingerne bestod af CVP, n = 106, CHOP (-lignende), n = 188, kombinationer med fludarabin, n = 22, chlorambucil, n = 39 og kombinationer af

rituximab og kemoterapi, n = 59. Median progressionsfri overlevelse (PFS) blev beregnet ved en median followup på 2,9 år. PFS steg fra 13,5 måned (kontrolgruppen) til 37 måneder (Zevalin-gruppen, p < 0,0001, HR 0,465). Hos patienter, som opnåede PR eller CR efter induktion, var den mediane PFS hhv. 6,3 og 29,7 måneder (p < 0,0001, HR 0,304) og 29,9 og 54,6 måneder (p = 0,015, HR 0,613). Efter konsolidering med Zevalin blev 77 % af de patienter, der fik PR efter induktionsbehandling, konverteret til CR. De patienter, som skiftede respons efter behandling med Zevalin fra PR til CR, havde en signifikant længere median progressionsfri overlevelse (986 dage) sammenlignet med de patienter, som forblev i PR (median progressionsfri overlevelse: 460 dage, p = 0,0004). I alt var 87 % af patienterne i CR(u), 76 % i CR og 11 % i CRu.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos patienter, der har fået intravenøse infusioner med 250 mg/m² rituximab efterfulgt af intravenøse injektioner med 15 MBq/kg af [⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin, var den gennemsnitlige effektive halveringstid i serum af ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y] 28 timer.

Da ⁹⁰Y danner et stabilt kompleks med ibritumomab tiuxetan, følger biodistributionen af radiomarkøren antistoffets biodistribution. Stråling fra de udsendte beta-partikler fra ⁹⁰Y sker i en radius på 5 mm rundt om isotopen.

I kliniske studier medfører behandling med [⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin efter forbehandling med rituximab en signifikant strålingsdosis af testes. Strålingsdosis af ovarierne er ikke klarlagt. Der er en potentiel risiko for, at behandling med [⁹⁰Y] r+radioaktivt mærket Zevalin efter forbehandling med rituximab kan medføre toksiske virkninger på de kvindelige og mandlige gonader (se pkt. 4.4 og 4.6).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra toksicitet efter enkeltdoser og gentagne doser.

Vurderinger af humane strålingsdoser afledt fra biodistributionsstudier med mus ved brug af [⁹⁰Y] eller [¹¹¹In]-radioaktivt mærket ibritumomab tiuxetan forudsagde acceptabel stråling af normalt humant væv med begrænset stråling af skelet og knoglemarv. Linker-chelatet tiuxetan danner et stabilt kompleks med radioisotoperne yttrium-90 og indium-111, og der forventes kun en ubetydelig degradering på grund af radiolyse.

Toksicitetsstudier med cynomolgus-aber efter enkeltdoser og gentagne doser med det ikke-radioaktive stof indikerede ikke andre risici end den forventede depletering i antallet af B-celler efter brug af ibritumomab tiuxetan alene eller kombineret med rituximab. Der er ikke udført studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke udført studier med Zevalin vedrørende potentiel mutagenicitet og karcinogenicitet. På grund af udsættelse for ioniserende stråling fra den radioaktive mærkning skal risikoen for mutagene og karcinogene virkninger tages i betragtning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hætteglas med ibritumomab tiuxetan:

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

Hætteglas med natriumacetat:

Natriumacetat
Vand til injektionsvæsker

Hætteglas med bufferopløsning:
Dinatriumphosphatdodecahydrat
Albumininfusionsvæske
Saltsyre, fortyndet (til justering af pH)
Pentetatsyre
Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 12.

Der er ikke observeret uforligeligheder mellem Zevalin og infusionssæt.

6.3 Opbevaringstid

66 måneder.

Efter præparation anbefales umiddelbar brug. Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 8 timer ved 2°C - 8°C, beskyttet mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Radioaktive lægemidler skal opbevares i overensstemmelse med nationale krav til radioaktive materialer.

Opbevaringsforhold for det radioaktivt mærkede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Zevalin leveres som et sæt til præparation af yttrium-90 [⁹⁰Y] radioaktivt mærket ibritumomab tiuxetan.

Zevalin indeholder 1 af hver af følgende:

Ibritumomab tiuxetan i et hætteglas: Glastype I-hætteglas med en gummiprop (teflon-foret bromobutyl) med 2 ml opløsning.

Natriumacetat i et hætteglas: Glastype I-hætteglas med en gummiprop (teflon-foret bromobutyl) med 2 ml opløsning.

Bufferopløsning i et hætteglas: Glastype I-hætteglas med en gummiprop (teflon-foret bromobutyl) med 10 ml opløsning.

Reaktionshætteglas: Glastype I-hætteglas med en gummiprop (teflon-foret bromobutyl)

Pakningsstørrelse: 1 sæt.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generel advarsel

Radioaktive lægemidler må kun modtages, anvendes og administreres af bemyndigede personer i specielt afmærkede kliniske områder. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse

skal ske i henhold til regler og/eller relevante autorisationer/tilladelser fra kompetente officielle organisationer.

Radioaktive lægemidler skal præpareres på en sådan måde, at både kravene til strålingssikkerhed og farmaceutisk kvalitet opfyldes. Der skal tages passende aseptiske forholdsregler.

Indholdet af sættet er kun beregnet til præparation af Yttrium-90 radioaktivt mærket ibritumomab tiuxetan, og det må ikke administreres til patienten, før præparationsproceduren er udført.

Instruktioner om ekstemporær præparation af lægemidlet før administration, se pkt. 12.

Hvis beholderne med dette præparat på noget tidspunkt beskadiges, må det ikke anvendes.

Administrationsprocedurerne skal udføres på en måde, så risikoen for kontaminering af lægemidlet og strålingsrisikoen for personalet minimeres. Tilstrækkelig afskærmning er obligatorisk.

Indholdet i sættet er ikke radioaktivt før ekstemporær præparation. Efter tilsætning af Yttrium-90 skal en tilstrækkelig afskærmning af det endelige præparat imidlertid opretholdes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Kontaminerede materialer skal bortskaffes som radioaktivt affald ad autoriseret vej.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/264/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. januar 2004

Dato for seneste fornyelse: 16. januar 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11. DOSIMETRI

Yttrium-90 henfalder ved emission af beta-partikler af højenergi med en fysisk halveringstid på 64,1 timer (2,67 dage). Produktet af det radioaktive henfald er stabilt zirconium-90. Rækkevidden af beta-emission af yttrium-90 i væv er 5 mm.

Analyser af den estimerede absorberede strålingsdosis blev udført ved brug af kvantitativ scanning med gamma-emitter [¹¹¹In] radioaktivt mærket Zevalin, blodprøveudtagning og MIRDOSE3 softwareprogrammet. Scanningsdosen af [¹¹¹In] radioaktivt mærket Zevalin blev altid indgivet umiddelbart efter en infusion med rituximab på 250 mg/m² for at nedsætte antallet af perifere CD20+ celler og til at optimere biodistributionen. Efter indgivelse af [¹¹¹In] radioaktivt mærket Zevalin blev der udført

helkrops-scanninger på op til otte forskellige tidspunkter med både anteriore og posteriore scanninger. Blodprøver til beregning af residenstider for rød knoglemarv blev udtaget på op til otte forskellige tidspunkter.

Baseret på dosimetriundersøgelser med [^{111}In] radioaktivt mærket Zevalin blev den estimerede strålingsdosimetri for individuelle organer efter indgivelse af [^{90}Y] radioaktivt mærket Zevalin ved aktiviteter på 15 MBq og 11 MBq udregnet ifølge Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) (Tabel 3). De estimerede absorberede strålingsdoser til normale organer var væsentligt under de vedtagne øvre sikkerhedsgrænser. Dosimetriresultater for individuelle patienter var ikke prædiktive for toksiciteten af [^{90}Y] radioaktivt mærket Zevalin.

Tabel 3.
Estimerede absorberede strålingsdoser fra [⁹⁰Y]-Zevalin

Organ	[⁹⁰ Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Gennem- snit	Område
Milt ¹	9,4	1,8 – 20,0
Lever ¹	4,8	2,9 - 8,1
Nedre tyktarmsvæg ¹	4,7	3,1 – 8,2
Øvre tyktarmsvæg ¹	3,6	2,0 – 6,7
Hjertevæg ¹	2,9	1,5 - 3,2
Lunger ¹	2,0	1,2 - 3,4
Testes ¹	1,5	1,0 – 4,3
Tyndtarm ¹	1,4	0,8 – 2,1
Rød knoglemarv ²	1,3	0,6 - 1,8
Urinblærevæg ³	0,9	0,7 – 1,3
Knogleoverflader ²	0,9	0,5 - 1,2
Ovarier ³	0,4	0,3 - 0,5
Uterus ³	0,4	0,3 - 0,5
Binyrer ³	0,3	0,2 - 0,5
Hjerne ³	0,3	0,2 - 0,5
Bryster ³	0,3	0,2 - 0,5
Galdeblærevæg ³	0,3	0,2 - 0,5
Muskel ³	0,3	0,2 - 0,5
Bugspytkirtel ³	0,3	0,2 - 0,5
Hud ³	0,3	0,2 - 0,5
Mave ³	0,3	0,2 - 0,5
Thymus ³	0,3	0,2 - 0,5
Thyroid ³	0,3	0,2 - 0,5
Nyrer ¹	0,1	0,0 - 0,3
Hele kroppen ³	0,5	0,4 - 0,7

- 1 Organområde af interesse
2 Sacrumområde af interesse
3 Hele kroppens område af interesse

12. INSTRUKTIONER FOR FREMSTILLING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

Læs hele brugsanvisningen grundigt, inden præparationsproceduren påbegyndes.

Korrekt aseptisk teknik og forsigtighedsregler for håndtering af radioaktive materialer bør anvendes.

Vandtætte handsker bør anvendes ved præparation og under bestemmelsen af radiokemisk renhed af [⁹⁰Y]-mærket Zevalin.

Der skal tages forholdsregler for strålingsbeskyttelse i overensstemmelse med lokale regler, da administration af radioaktive lægemidler indebærer risici for andre personer fra ekstern stråling eller kontamination fra urinspild, opkastning etc.

Specifikation for yttrium-90

- Følgende minimumsspecifikationer for yttrium-90 anbefales:

Koncentration af radioaktivitet på anvendelsestidspunktet	1,67 til 3,34 GBq/ml
Total ekstraherbar aktivitet at overføre på anvendelsestidspunktet	≥ 1,48 GBq svarende til 0,44 ml til 0,89 ml yttrium-90 opløsning
HCl-koncentration	0,035-0,045 M
Chlorididentifikation	Positiv
Yttriumidentifikation	Positiv
Radiokemisk renhed af yttrium-90-chloridopløsningen	≥ 95 % af fri ionisk yttrium-90
Bakterielle endotoksiner	≤ 150 EU/ml
Sterilitet	Ingen vækst
Radionukleid renhed strontium-90 indhold	≤ 0,74 MBq strontium-90 / 37 GBq yttrium-90
Metalurenheder	
Totale metaller*	≤ 50 ppm
Individuelle metaller*	≤ 10 ppm hver

* Den specifikke fremstillingsproces bestemmer hvilke metaller, der skal inkluderes. Metallerne kan kontrolleres gennem procesvalidering eller frigivelsestest.

- Yderligere tests, der kan være nødvendige til vurdering af egnethed:

Proces-specifikke urenheder:

Totalt organisk kulstof (f.eks. organiske chelatdannere)	Under kvantiseringsgrænsen*
Restprodukter (f.eks. ammoniak, nitrat)	Under kvantiseringsgrænsen*
Totale Alpha-urenheder	Under kvantiseringsgrænsen*
Totale andre Beta-urenheder (non-strontium-90)	Under kvantiseringsgrænsen*
Totale Gamma-urenheder	Under kvantiseringsgrænsen*

* Skal inkluderes som frigivelsestests eller kontrolleres gennem procesvalidering, hvis kvantiseringsgrænsen overskrides.

Anvisninger for radioaktiv mærkning af Zevalin med yttrium-90:

Steril, pyrogen-fri yttrium-90-chlorid af den oven for specificerede kvalitet skal anvendes til præparation af den [⁹⁰Y] radioaktivt mærkede Zevalin.

Før den radioaktive mærkning skal det nedkølede Zevalin-sæt bringes op til stuetemperatur (25°C).

Rengør gummipropperne på alle kolde hætteglas samt hætteglasset med yttrium-90-chlorid med en egnet spritserviet, og lad dem lufttørre.

Placér det kolde reaktionshætteglas inde i en egnet afskærmning (plastik indkapslet i bly).

Trin 1: Overfør natriumacetatopløsningen til reaktionshætteglasset

Overfør natriumacetatopløsningen til reaktionshætteglasset med en 1-ml steril sprøjte. Voluminet af den tilførte natriumacetatopløsning er 1,2 gange større end voluminet af yttrium-90-chlorid, som overføres i trin 2.

Trin 2: Overfør yttrium-90-chlorid til reaktionshætteglasset

Overfør med en 1-ml steril sprøjte 1500 MBq yttrium-90-chlorid aseptisk til reaktionshætteglasset, som indeholder natriumacetatopløsningen, der er overført i trin 1. Bland det fuldstændigt ved at dække hele reaktionshætteglassets indvendige overflade. Bland opløsningen ved at vende og rulle beholderen. Bør ikke rystes. Undgå skumdannelse.

Trin 3: Overfør ibritumomab tiuxetan opløsningen til reaktionshætteglasset

Overfør 1,3 ml ibritumomab tiuxetan opløsning til reaktionshætteglasset med en 2-3 ml steril sprøjte. Bland det fuldstændigt ved at dække hele reaktionshætteglassets indvendige overflade. Bland opløsningen ved at vende og rulle beholderen. Bør ikke rystes. Undgå skumdannelse.

Inkubér yttrium-90-chlorid/acetat/ibritumomab tiuxetan opløsningen ved stuetemperatur i fem minutter. Inkubationstider, der er længere end seks minutter eller kortere end fire minutter, vil resultere i utilstrækkelig radioaktiv inkorporation.

Trin 4: Tilfør bufferopløsning til reaktionshætteglasset

Træk ved brug af en 10-ml sprøjte med en nål med stor lumen (18-20 G) så meget bufferopløsning op, at det vil resultere i et kombineret totalvolumen på 10 ml.

Efter de fem minutters inkubationstid udtrækkes fra reaktionshætteglasset et lige så stort volumen luft som den bufferopløsning, der skal tilsættes, for at normalisere trykket. Umiddelbart derefter tilsættes bufferopløsningen forsigtigt ned langs reaktionshætteglassets inderside for at afslutte inkubationen. Blandingen må ikke rystes. Undgå skumdannelse.

Trin 5: Bestem den specifikke radioaktivitet af den [⁹⁰Y]-radioaktivt mærkede Zevalin-opløsning.

Den radiokemiske renhed af det radioaktivt mærkede præparat gælder, så længe mere end 95 % af det tilførte yttrium-90 er inkorporeret i det monoklonale antistof.

Den procentvise radioaktive inkorporation af den færdige [⁹⁰Y] radioaktivt mærkede Zevalin skal kontrolleres inden indgivelse til patienten ifølge proceduren, der er beskrevet nedenfor.

Forsigtighed: Patientdosis må ikke overskride 1200 MBq.

Anvisninger for bestemmelse af den procentvise radioaktive inkorporation

Bestemmelse af den radiokemiske renhed udføres ved brug af tyndtlagskromatografi (Instant Thin Layer Chromatography (ITLC)) og bør udføres ifølge nedenstående procedure.

Påkrævet udstyr, som ikke er indeholdt i Zevalin-sættet:

- Fremkalderkammer til kromatografi
- Mobil fase: 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning, fri for bakteriostatisk stoffer
- ITLC-strips (f.eks. ITLC Tec-Control Chromatography Strips, Biodex, Shirley, New York, USA, Art. nr. 150-772 eller tilsvarende dimensioner: ca. 0,5-1 cm x 6 cm)
- Scintillationsglas
- LSC cocktail (f.eks. Ultima Gold, katalognr. 6013329, Packard Instruments, USA eller tilsvarende)

Bestemmelsesprocedure:

- 1) Tilføj cirka 0,8 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridopløsning til fremkalderkammeret, men sørg for, at væsken ikke når 1,4 cm begyndelsespunktet på ITCL-strippen.
- 2) Placer med en 1 ml insulinsprøjte med en 25- til 26-G nål en hængende dråbe (7-10 µl) af [⁹⁰Y] radioaktivt mærket Zevalin på ITLC-strippen ved dens begyndelsespunkt. Sæt en dråbe på én strip ad gangen, og køre tre ITLC-strips. Det kan være nødvendigt at foretage en fortynding (1:100), inden den [⁹⁰Y] radioaktivt mærkede Zevalin påføres strippene.
- 3) Placer ITLC-strippen i fremkalderkammeret, og lad væskefronten vandre forbi 5,4 cm mærket.
- 4) Tag ITLC-strippen ud, og skær den midt over ved 3,5 cm skæringslinjen. Placer hver halvdel i separate scintillationsglas, og tilføj 5 ml LSC cocktail (f.eks. Ultima Gold, katalognr. 6013329, Packard Instruments, USA eller tilsvarende). Tæl hvert hætteglas i en beta-tæller eller i en passende tæller i ét minut (CPM), registrér nettotallene, korrigeret for baggrund.
- 5) Beregn den gennemsnitlige radiokemiske renhed (RCP) på følgende måde:
- 6)
$$\text{Gennemsnit \% RCP} = \frac{\text{netto CPM nederste halvdel} \times 100}{\text{netto CPM øverste halvdel} + \text{netto CPM nederste halvdel}}$$
- 7) Hvis den gennemsnitlige radiokemiske renhed er mindre end 95 %, bør præparatet ikke indgives.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF
OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, som er beskrevet i modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zevalin 1,6 mg/ ml radiofarmaceutisk præparationssæt til infusion
Ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y]

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Ét hætteglas indeholder 3,2 mg ibritumomab tiuxetan*, der skal fortyndes i 2 ml opløsning (1,6 mg per ml).

*rekombinant murint IgG₁ monoklonalt antistof, der er fremstillet ved DNA-teknologi i en kinesisk hamsterovarie (CHO)-cellelinie, og konjugeret til det chelaterende stof MX-DTPA.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hætteglas med ibritumomab tiuxetan:

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

Hætteglas med natriumacetat:

Natriumacetat
Vand til injektionsvæsker

Hætteglas med bufferopløsning:

Albumininfusionsvæske
Natriumchlorid
Dinatriumphosphatdodecahydrat
Natriumhydroxid
Kaliumdihydrogenphosphat
Kaliumchlorid
Pentetatsyre
Saltsyre, fortyndet
Vand til injektionsvæsker

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sæt til klargøring af radiofarmaceutisk præparat til infusion

1 hætteglas med ibritumomab tiuxetan

2 ml natriumacetatopløsning

10 ml bufferopløsning

Tomt reaktionshætteglas (10 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må kun administreres af uddannet personale

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter præparation anbefales umiddelbar brug. Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 8 timer ved 2°C - 8°C, beskyttet mod lys.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglassene i den originale beholder for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.
Kontaminerede materialer skal bortskaffes som radioaktivt affald ad autoriseret vej.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/264/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
HÆTTEGLAS MED IBRITUMOMAB TIUXETAN-OPLØSNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSSVEJ(E)

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmaceutisk præparationssæt
Ibritumomab tiuxetan-opløsning
Intravenøs infusion, efter præparation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

3,2 mg/2 ml

6. ANDET

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
HÆTTEGLAS MED NATRIUMACETAT:**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmaceutisk præparationssæt
Natriumacetatopløsning
Intravenøs infusion, efter præparation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 ml

6. ANDET

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
HÆTTEGLAS MED BUFFEROPLØSNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmaceutisk præparationssæt
Bufferopløsning
Intravenøs infusion, efter præparation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 ml

6. ANDET

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
REAKTIONSHÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmaceutisk præparationssæt
Reaktionshætteglas
Intravenøs infusion, efter præparation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Tomt

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Zevalin 1,6 mg/ml radiofarmaceutisk præparationssæt til infusion Ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y]

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Zevalin
3. Sådan får du Zevalin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Dette lægemiddel er et radioaktivt lægemiddel. Det anvendes kun til behandling.

Zevalin er et sæt til præparation af det aktive stof ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y], som er et monoklonalt antistof, der er mærket med det radioaktive stof yttrium-90 [⁹⁰Y]. Zevalin binder sig til et protein (CD20) på overfladen af visse hvide blodlegemer (B-celler) og dræber dem ved stråling.

Zevalin anvendes til at behandle patienter der lider af særlige undergrupper af sygdommen B-celle non-Hodgkin's lymfom (CD20+ smertefri eller transformeret B-celle NHL), hvis en tidligere behandling med rituximab, som er et andet monoklonalt antistof, ikke har virket eller er holdt op med at virke (refraktær eller recidiverende sygdom).

Zevalin anvendes også hos patienter med follikulært lymfom, som ikke tidligere er blevet behandlet. Det anvendes som en (**konsolideringsbehandling**) for at øge den nedsættelse i antallet af kræftceller (bedring), som er opnået ved den initiale kemoterapeutiske regime.

Når du får Zevalin, bliver du udsat for en lille mængde radioaktivitet. Din læge og speciallægen i nuklearmedicin har fundet, at de kliniske fordele, du vil få af behandlingen med det radioaktive lægemiddel, opvejer strålingsrisikoen.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU FÅR ZEVALIN

Du må ikke få Zevalin:

- hvis du er **allergisk** (overfølsom) over for noget af følgende:
 - ibritumomab tiuxetan, yttriumchlorid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zevalin (angivet i punkt 6 "Hvad Zevalin indeholder")
 - rituximab eller andre murinafledte proteiner
- hvis du er gravid eller ammer (se også afsnittet "Graviditet og amning").

Vær ekstra forsigtig med at anvende Zevalin:

Zevalin bør ikke anvendes i følgende tilfælde, da sikkerheden og virkningen ikke er klarlagt:

- Hvis mere end en fjerdedel af din knoglemarv indeholder ondartede abnorme celler
- Hvis du har fået ekstern strålebehandling (en bestemt slags radioterapi) på mere end en fjerdedel af din knoglemarv
- Hvis du kun får Zevalin, og antallet af blodplader i dit blod er under 100.000/mm³.
- Hvis antallet af dine blodplader er under 150.000/mm³ efter kemoterapi
- Hvis antallet af dine hvide blodlegemer er under 1.500/mm³
- Hvis du tidligere har fået foretaget knoglemarvstransplantation eller har modtaget blodstamceller.

Hvis du er blevet behandlet med andre proteiner (især museafledte) inden behandlingen med Zevalin, er det mere sandsynligt, du får en overfølsomhedsreaktion (allergisk reaktion). Det kan derfor blive nødvendigt, at du bliver testet for specielle antistoffer.

Desuden bør Zevalin ikke anvendes til patienter med non-Hodgkin's lymfom, der involverer hjernen og/eller rygmarven, da disse patienter ikke var omfattet af undersøgelserne på mennesker (kliniske studier).

Børn

Zevalin bør ikke anvendes til børn under 18 år, da sikkerheden og virkningen ikke er klarlagt hos denne patientgruppe.

Ældre

Der foreligger kun begrænsede data om ældre patienter (65 år og ældre). Der var ikke forskel mellem disse patienter og yngre patienter med hensyn til sikkerhed og virkning.

Brug af anden medicin sammen med Zevalin

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Det er især nødvendigt, at din læge afbryder behandling med vækstfaktorer, som fx filgrastim, i en periode på 3 uger før du får Zevalin og i indtil 2 uger efter Zevalin-behandlingen.

Hvis du får Zevalin før 4 måneder efter, at du har fået kemoterapi, der indeholder det aktive stof fludarabin, kan du have en større risiko for, at dit blodcelletal falder.

Fortæl det til lægen, at du har fået Zevalin, hvis du skal have en vaccination efter behandlingen.

Graviditet og amning

Zevalin må ikke anvendes under graviditet. Din læge vil tage nogle prøver for at udelukke graviditet, før du starter på behandlingen. Kvinder i den fødedygtige alder og mandlige patienter skal anvende sikker prævention under behandlingen med Zevalin og i op til ét år efter, at behandlingen er ophørt.

Der er en potentiel risiko for, at ioniserende stråling fra Zevalin kan skade æggestokke og testikler. Spørg lægen om, hvordan dette kan påvirke dig, især hvis du planlægger at få et barn i fremtiden.

Kvinder må ikke amme under behandlingen og i 12 måneder efter behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zevalin kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da svimmelhed er en almindeligt forekommende bivirkning. Vær forsigtig, indtil du er sikker på, at du ikke er påvirket af medicinen.

Zevalin indeholder natrium

Denne medicin indeholder op til 28 mg natrium pr. dosis afhængig af koncentrationen af radioaktiviteten. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

3. SÅDAN FÅR DU ZEVALIN

Der er en streng lovgivning angående anvendelse, håndtering og bortskaffelse af radioaktive lægemidler. Zevalin vil kun blive anvendt i særligt kontrollerede områder. Det er udelukkende personer med erfaring og kvalifikationer i at anvende præparatet sikkert, der vil håndtere det og give det til dig. Disse personer vil tage særlige forholdsregler, så præparatet anvendes sikkert, og de vil holde dig informeret om deres handlinger.

Zevalin-dosis afhænger af din kropsvægt, dit blodpladetal og hvad Zevalin skal anvendes mod (indikation). Den maksimale dosis må ikke overstige 1200 MBq (megabecquerel, en enhed til måling af radioaktivitet).

Zevalin anvendes sammen med en anden medicin, der indeholder den aktive substans rituximab.

Du vil få i alt 3 infusioner i løbet af to besøg på klinikken. Besøgene ligger med 7-9 dages mellemrum.

- På dag 1 vil du få én rituximab-infusion

På dag 7, 8 eller 9 vil du få én infusion med rituximab. Senest 4 timer senere vil du få én infusion med Zevalin.

Den anbefalede dosis er:

Til konsolideringsbehandling hos patienter med follikulært lymfom

- Den sædvanlige dosis er 15 MBq/kg kropsvægt

Til patienter med non-Hodgkin's lymfom, der får tilbagefald efter behandling med rituximab eller ikke reagerer på denne behandling

- Den sædvanlige dosis er 11 eller 15 MBq pr. kg kropsvægt afhængig af dit blodpladetal.

Forberedelse af Zevalin

Zevalin anvendes ikke direkte, men skal forberedes først af dit sundhedspersonale. Med præparationssættet kan der foretages en kobling mellem antistoffet ibritumomab tiuxetan og den radioaktive isotop yttrium ⁹⁰Y (radioaktiv mærkning).

Sådan gives Zevalin

Zevalin gives via en intravenøs infusion (et drop i en blodåre), der normalt varer omkring 10 minutter.

Efter du har modtaget Zevalin

Mængden af stråling, som din krop vil blive udsat for på grund af Zevalin, er mindre end ved strålebehandling. Det meste af radioaktiviteten vil henfalde i kroppen, men en lille del vil blive udskilt med urinen. Du skal derfor vaske dine hænder meget grundigt, hver gang du har ladet vandet, i én uge efter Zevalin-infusionen.

Efter behandlingen vil din læge regelmæssigt tage blodprøver for at kontrollere dit blodpladetal og antallet af hvide blodlegemer. Disse tal falder normalt omkring to måneder efter behandlingens start. Hvis din læge planlægger at behandle dig med nogle andre antistoffer efter Zevalin-behandlingen, skal du have foretaget prøver for specielle antistoffer. Din læge vil fortælle dig det, hvis det gælder for dig.

Hvis du har fået for meget Zevalin

Din læge vil behandle dig på passende måde, hvis du får særlige uønskede reaktioner. Det kan indebære, at Zevalin-behandlingen afbrydes, og at du skal behandles med vækstfaktorer eller med dine egne stamceller.

4. BIVIRKNINGER

Zevalin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Informér **omgående** din læge hvis du oplever et af følgende symptomer:

- **Infektion:** feber eller kulderystelser
- **Blodforgiftning (sepsis):** feber og kulderystelser, ændringer i mental tilstand, hurtig vejrtrækning, øget hjerterefrekvens, nedsat vandladning, lavt blodtryk, shock, problemer med blødning eller koagulation
- **Infektioner i lungerne (lungebetændelse):** vejrtrækningsproblemer
- **Lavt antal blodlegemer:** usædvanlige blå mærker, mere blødning end sædvanligt efter tilskadekomst, feber, eller hvis du føler dig usædvanligt træt eller stakåndet
- **Alvorlige reaktioner i slimhinderne**, hvilket kan ske dage eller måneder efter Zevalin- og/eller riuximab-behandlingen. Din læge vil straks stoppe behandlingen.
- **Ekstravasation** (udsivning fra infusionen til det omgivende væv): smerte, brændende fornemmelse eller anden reaktion på infusionsstedet under infusionen. Din læge vil straks stoppe infusionen og foretage den på ny i en anden blodåre.
- **Allergisk reaktion (overfølsomhed)/reaktioner på infusionen:** symptomer på allergiske reaktioner/infusionsreaktioner kan være reaktioner i huden, åndedrætsbesvær, opsvulmen, kløe, rødmen, kulderystelser, svimmelhed (som et potentielt tegn på lav blodtryk). Din læge vil beslutte, om behandlingen skal stoppes straks, afhængig af hvilken slags reaktion det er, og hvor alvorlig den er.

De bivirkninger, der er markeret med en stjerne (*), har i nogle tilfælde medført dødsfald, enten under undersøgelser på mennesker eller under markedsføringen af medicinen.

Bivirkninger markeret med to stjerner (**), blev desuden set under konsolideringsbehandling.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Fald i antallet af blodplader, hvide og røde blodlegemer (*trombocytopeni, leukocytopeni, neutropeni, anæmi*)*
- kvalme
- Svaghed; feber; kulderystelser (*rigor*)
- Infektioner*
- Træthed**
- Små punktformede blødninger i huden (*petekkier*)**

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Blodforgiftning (*sepsis*)*; infektion i lungerne (*lungebetændelse*)*; urinvejsinfektion, svampeinfektioner i munden som fx trøske (*oral candidiasis*)
- Anden blodrelateret kræft (*myelodysplastisk syndrom (MDS) / akut myeloid leukæmi (AML)*)*, **; tumorsmerter
- Feber med fald i antallet af specifikke hvide blodlegemer (*febril neutropeni*); fald i alle blodceller (*pancytopeni*)*; fald i antallet af lymfocytter (*lymfocytopeni*)
- Allergiske reaktioner (*overfølsomhed*)
- Alvorligt appetittab (*anoreksi*).
- Følelse af ængstelse (*angst*); søvnbesvær (*insomnia*)
- Svimmelhed; hovedpine
- Blødning grundet lavt blodpladetal*
- Hoste; løbende næse.
- Opkastning, mavesmerter; diarré; fordøjelsesbesvær; halsirritation; forstoppelse.
- Udslæt; kløe (*pruritus*)
- Ledsmarter (*artralgi*); muskelsmerter (*myalgi*); rygsmerter; nakkesmerter.
- Smarter; influenzalignende symptomer; generel følelse af ubehag; hævelse på grund af væskeansamling i arme og ben og andet væv (*perifert ødem*); øget svedafsondring
- Højt blodtryk (*hypertension*)**

- Lavt blodtryk (*hypotension*)**
- Udeblevet menstruation (amenorrhoea)**

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Hurtig hjerterefrekvens (takykardi)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Godartet tumor i hjernen (*meningioma*).
- Blødning i hovedet på grund af lavt blodpladetal*

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt

- Reaktionen i hud og slimhinder (herunder *Stevens-Johnsons syndrom*)*
- Udsivning fra infusionen til det omgivende væv (*ekstravasation*), som fører til betændelse i huden (*dermatitis på infusionsstedet*) og afskalning (*deskvamation på infusionsstedet*), eller sår ved injektionsstedet
- Vævsskade rundt om tumorer i lymfesystemet og komplikationer med hævelse af sådanne tumorer

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. OPBEVARING

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Zevalin efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Denne medicin bliver opbevaret af sundhedspersonalet.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Skal opbevares i overensstemmelse med nationale krav til radioaktive materialer.

Efter radioaktiv mærkning skal medicinen anvendes straks. Stabilitet er påvist i 8 timer ved 2 °C-8 °C og beskyttet mod lys.

6. PAKNINGSSTØRRELSER OG YDERLIGERE OPLYSNINGER

Zevalin indeholder:

- Aktivt stof: ibritumomab tiuxetan. Hvert hætteglas indeholder 3,2 mg ibritumomab tiuxetan i 2 ml opløsning (1,6 mg pr. ml).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - *hætteglas med ibritumomab tiuxetan*: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.
 - *hætteglas med natriumacetat*: natriumacetat, vand til injektionsvæsker.
 - *hætteglas med formuleringsbuffer*: albumininfusionsvæske, natriumchlorid, dinatriumphosphatdodecahydrat, natriumhydroxid, kaliumdihydrogenphosphat, kaliumchlorid, pentensyre, saltsyre (fortyndet) til justering af pH, vand til injektionsvæsker

Den endelige formulering efter den radioaktive mærkning indeholder 2,08 mg [⁹⁰Y] ibritumomab tiuxetan i en samlet volumen på 10 ml.

Udseende og pakningstørrelser

Zevalin er et sæt til radiofarmaceutisk præparation til infusion og indeholder:

- Et hætteglas med ibritumomab tiuxetan med 2 ml klar, farveløs opløsning.
- Et hætteglas med natriumacetat med 2 ml klar, farveløs opløsning.
- Et hætteglas med formuleringsbuffer med 10 ml klar, gul til ravgul opløsning.
- Et reaktionshætteglas (tomt).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Spectrum Pharmaceuticals B.V.

Prins Bernhardplein 200

1097 JB Amsterdam

Holland

Fremstiller

CIS bio international

RN 306- Saclay

B.P. 32

91192 Gif-sur-Yvette Cedex

Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for ibrutumomab tiuxetan er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

PRAC vurderede, at oplysningerne om myelodysplasi (MDS)/ akut myeloid leukæmi (AML) i pkt. 4.8 i produktresuméet skal præciseres yderligere. Det skal specificeres, at hyppigheden "almindelig", der er tilskrevet denne lægemiddelbivirkning, stammer fra et studie af konsolideringsbehandling efter remissionsinduktion hos tidligere ubehandlede patienter med follikulært lymfom. Beskrivelsen af lægemiddelbivirkningen i det samme pkt. i produktresuméet skal ændres i overensstemmelse hermed til præcisering af, hvilke udsagn der vedrører hver af de to indikationer (konsolideringsbehandling ved follikulært lymfom vs. recidiverende eller refraktær non-Hodgkin's lymfom (NHL)). Indlægssedlen skal ligeledes ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ibrutumomab tiuxetan er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder ibrutumomab tiuxetan, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen. CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.