

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zevalin 1,6 mg/ml, samstæða fyrir geislavirkt lyf til innrennslis.

2. INNIHALDSLÝSING

Zevalin fæst sem samstæða til myndunar á yttríum-90 geislamerktu íbrítúmómabi tíúxetani.

Samstæðan inniheldur eitt hettuglas með íbrítúmómabi tíúxetani, eitt hettuglas með natríumasetati, eitt hettuglas með búfferlausn og eitt tómt hettuglas til blöndunar. Geislavirka kjarnategundin fylgir ekki með í samstæðunni.

Eitt hettuglas með íbrítúmómabi tíúxetani inniheldur 3,2 mg af íbrítúmómabi tíúxetani* í 2 ml lausn (1,6 mg á ml).

* músa IgG₁ einstofna mótefni framleitt með raðbrigða DNA tækni í frumulínu úr eggjastokkum kínverskra hamstra (Chinese Hamster Ovary – CHO) og samtengt klóbindiefninu MX-DTPA.

Lokablandan eftir geislamerkingu inniheldur 2,08 mg af íbrítúmómabi tíúxetani [⁹⁰Y] og er 10 ml að heildarrúmmáli.

Hjálparefni

Lyfið getur innihaldið allt að 28 mg af natríum í hverjum skammti, háð geislavirknistyrk. Taka skal tillit til þess hjá sjúklingum á natríumskertu fæði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Samstæða fyrir geislavirkt lyf til innrennslis

Íbrítúmómab tíúxetan hettuglas: Tær litlaus lausn

Natríum acetat hettuglas: Tær litlaus lausn

Búfferlausn hettuglas: Tær gul til gulbrún lausn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zevalin er ætlað fullorðnum.

[⁹⁰Y]-geislamerkt Zevalin er notað sem upprætingarmeðferð (consolidation) eftir rénun sjúkdóms í kjölfar innleiðslumeðferðar (remission induction) hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður við hnútóttu eítílæxli. Ávinningur af Zevalin meðferð eftir rítúximab ásamt krabbameinslyfjameðferð hefur ekki verið staðfestur.

[⁹⁰Y]-geislamerkt Zevalin ásamt rítúximabi er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með endurkomið eða þrálátt CD 20+ hnútótt B-frumu eítílæxli, ekki Hodgkinssjúkdómur (NHL).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu sérhæft starfsfólk skal taka á móti, meðhöndla og gefa [⁹⁰Y]-geislamerkt Zevalin og undirbúningur verður að vera í samræmi við bæði geislavarnir og lyfjafræðilegar gæðakröfur (varðandi frekari upplýsingar sjá einnig kafla 4.4, 6.6 og 12).

Skammtar

Zevalin skal nota eftir formeðferð með rítúximabi. Vinsamlegast skoðið samantekt á eiginleikum lyfs um rítúximab til að fá nákvæmar leiðbeiningar um notkun þess.

Meðferðin samanstendur af tveimur lyfjagjöfum í bláæð með rítúximabi og einni gjöf af [⁹⁰Y]-geislamerkttri Zevalin lausn í eftirfarandi röð:

Dagur 1: 250 mg/m² af rítúximabi gefið sem innrennsli í bláæð.

Dagur 7, 8 eða 9:

- 250 mg/m² af rítúximabi gefið sem innrennsli í bláæð rétt á undan gjöf (innan við 4 klst) [⁹⁰Y]-geislamerktrar Zevalin lausnar.
- [⁹⁰Y]-geislamerkt Zevalin lausn gefin á 10 mínútum sem innrennsli í bláæð.

Endurtekin notkun: Ekki eru til gögn um endurtekna meðferð sjúklinga með Zevalin.

Ráðlagður geislavirkni skammtur af [⁹⁰Y]-geislamerkttri Zevalin lausn er:

Meðferð á endurteknu eða þrálátu CD20+ hnútóttu B frumu eitlaæxli sem ekki er Hodgkins sjúkdómur (NHL):

- sjúklingar með ≥ 150.000 blóðflögur/mm³: 15 MBq/kg líkamsþyngdar
- sjúklingar með 100.000-150.000 blóðflögur/mm³: 11 MBq/kg

Heildarskammtur má ekki vera stærri en 1200 MBq.

Endurtekin notkun: Gögn um endurtekna meðferð með [⁹⁰Y]-geislamerktu Zevalini eru ekki fyrir hendi.

Upprætingarmeðferð (consolidation) eftir rénun sjúkdóms hjá sjúklingum með hnútótt eitlaæxli sem ekki hafa fengið meðferð áður:

- Sjúklingar með ≥ 150.000 blóðflögur/mm³: 15 MBq/kg líkamsþyngdar að hámarki 1200 MBq.
- Fyrir sjúklinga með færri en 150.000 blóðflögur á mm³: sjá kafla 4.4

Endurtekin notkun: Gögn um endurtekna meðferð með [⁹⁰Y]-geislamerktu Zevalini eru ekki fyrir hendi.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki er mælt með notkun Zevalin fyrir börn og unglunga undir 18 ára aldri þar sem skortur er á upplýsingum um öryggi og verkun.

Eldra fólk

Takmarkaðar upplýsingar eru til um notkun hjá ölduðum (≥ 65 ára). Ekki sást almennur munur á öryggi og verkun á milli þessa aldurshóps og yngri sjúklinga.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Öryggi og virkni hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjagjöf

Undirbúa verður [⁹⁰Y]-geislamerkt Zevalin í lausn í samræmi við kafla 12.

Fyrir lyfjagjöf sjúklings, verður að kanna hlutfall geislainnleiðingar í tilbúnu [⁹⁰Y]-geislamerktu Zevalini samkvæmt aðferðinni sem lýst er í kafla 12.

Ef meðaltal geislaefnafræðilegs hreinleika er minni en 95% má ekki gefa lausnina.

Tilbúna lausnina verður að gefa með hægu innrennsli í bláæð á 10 mínútum.

Innrennslið má ekki gefa sem hleðsluskammt í bláæð.

Zevalin má gefa með beinu innrennsli með því að stöðva rennsli úr innrennslispokanum og gefa beint inn í slönguna. Í slöngunni á milli sjúklings og innrennslistengils verður að vera 0,2 eða 0,22 míkróm sía með lága próteinbindingu. Skola verður slönguna með a.m.k 10 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eftir innrennsli Zevalin.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir íbrítúmómabi tíúxetani, ytríum klóríði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ofnæmi fyrir rítuxímabi eða öðrum próteinum afleiddum úr músum.
- Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem meðferðarform Zevalins felur í sér notkun rituximabs sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs um rituximab,

Einungis hæft starfsfólk með tilskilin opinber leyfi til notkunar og meðhöndlunar geislavirkra kjarnategunda skal móttaka, meðhöndla og gefa [⁹⁰Y]-geislamerktu Zevalin lausn við tilgreindar klínískar aðstæður. Móttaka þess, blöndun, notkun, flutningur, geymsla og förgun er háð reglugerðum og/eða viðeigandi leyfum frá þar til bærum opinberum stofnunum á hverjum stað.

Notandi skal útbúa geislavirkt lyf þannig að fullnægt sé bæði öryggiskröfum varðandi geislun og gæðakröfum um lyf. Viðeigandi varúðarráðstöfunum varðandi smitgát skal fylgt í samræmi við góðar framleiðsluvenjur fyrir lyf.

Innrennsli verður að gefa undir nákvæmu eftirliti reynds læknis með fullkomnum endurlífgunarbúnaði við hendina (varðandi varúðarráðstafanir fyrir geislavirk lyf sjá einnig kafla 4.2 og 12).

[⁹⁰Y]-geislamerkt Zevalin lausn skal ekki gefið sjúklingum sem eru líklegir til að fá einkenni lífshættulegra eituráhrifa á blóð.

Zevalin á ekki að gefa þeim sjúklingum sem taldir eru upp hér að neðan þar sem öryggi þess og verkun hefur ekki verið staðfest:

- >25% af beinmerg er með íförnum eitilæxlisfrumum,
- fyrri ytri geislun á meira en 25% af virkum beinmerg,
- blóðflagnafjöldi <100.000/mm³ (eins lyfs meðferð) og <150.000/mm³ (upprætingarmeðferð)
- daufkyrningafjöldi <1.500/mm³,
- fyrri ígræðsla beinmergs eða stofnfrumustuðning.

• *Eiturverkun á blóð*

Gæta skal sérstakrar varúðar varðandi beinmergstæmingu. Hjá flestum sjúklingum leiddi gjöf Zevalin (eftir formeðferð með rítuxímabi) til alvarlegrar og langvarandi blóðfrumnafæðar sem venjulega er

afturkræf (sjá kafla 4.8). Því skal fylgjast með magni blóðfrumna og blóðflagna vikulega eftir Zevalín meðferð þar til fyrri gildi nást eða samkvæmt klínískum ábendingum. Hættan á eiturvefnum á blóð getur aukist eftir fyrri meðferð sem inniheldur flúðarabín (varðandi frekari upplýsingar sjá kafla 4.5).

- *Meðferð með vaxtaþáttum*

Sjúklingar mega ekki að fá meðferð með vaxtaþáttum eins og G-CSF í 3 vikur áður en Zevalín meðferð er hafin og í 2 vikur eftir að meðferðinni lýkur til að hægt sé að leggja rétt mat á fullnægjandi beinmergsbirgðir og vegna hugsanlegs næmi mergfrumna, sem skipta sér hratt, fyrir geislun (sjá einnig kafla 4.5).

- *Manna andmúsa mótefni*

Prófa verður sjúklinga sem höfðu fengu prótein afleidd úr músum áður en Zevalín meðferð hófst fyrir manna andmúsa mótefnum (HAMA – human anti-mouse antibodies). Sjúklingar sem þróað hafa með sér manna andmúsa mótefni kunna að fá ofnæmis- eða ofurnæmisviðbrögð við meðhöndlun með Zevalín eða öðrum próteinum afleiddum úr músum.

Eftir notkun Zevalín skulu sjúklingar almennt prófaðir fyrir manna andmúsa mótefnum áður en veitt er nokkur frekari meðferð með próteinum afleiddum úr músum.

- *Innrennslisviðbrögð*

Innrennslisviðbrögð geta komið fram á meðan eða í kjölfar Zevalín gjafar eftir forgjöf með rítúximabi. Einkenni innrennslisviðbragða geta m.a. verið sundl, hósti, ógleði, uppköst, útbrot, kláði, hraðsláttur, þróttleysi, sótthiti og skjálfti (sjá kafla 4.8). Komi fram hugsanleg alvarleg innrennslisviðbrögð, verður að hætta meðferð strax.

- *Ofnæmi*

Ofnæmisviðbrögð eftir gjöf Zevalín eru algeng. Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar með talin bráðaofnæmisviðbrögð koma fyrir hjá <1% sjúklinga (sjá einnig kafla 4.8). Komi ofnæmisviðbrögð fram verður að stöðva Zevalín innrennslisviðbrögðum, t.d. adrenalín, andhistamín og barksterar, eiga að vera tiltæk til notkunar samstundis komi upp tilfelli um ofnæmisviðbrögð við gjöf rítúximabs eða Zevalín.

- *Alvarleg viðbrögð í slímhúðum*

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í slímhúðum og húð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni sem sum hafa reynst banvæn, í tengslum við Zevalín eftir formeðferð með rítúximabi. Viðbrögðin komu ýmist í ljós á nokkrum dögum eða nokkrum mánuðum. Sjúklingar sem upplifa alvarleg viðbrögð í slímhúðum og húð verða að hætta meðferðinni.

- *Getnaðarvarnir*

Ekki hafa verið gerðar langtíma dýrarannsóknir á áhrifum á frjósemi og æxlunargetu. Hugsanleg hættan er á að jónageislun af völdum [⁹⁰Y]-geislamerktu Zevalín geti valdið eitrunaráhrifum á kynkirtla kvenna og karla. Vegna eðlis efnasambandsins skulu konur á barneignaaldri og einnig karlmenn nota örugga getnaðarvörn á meðan á meðferð með Zevalín stendur og í allt að 12 mánuði eftir Zevalín meðferð (sjá einnig kafla 4.6 og 5.2).

- *Bólusetning*

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öryggi og virkni ónæmisaðgerðar með hvers konar bóluefnum, sérstaklega lifandi veirubóluefnum, eftir Zevalín meðferð. Vegna hugsanlegrar hættu á veirusýkingu, er ekki mælt með gjöf lifandi bóluefna handa sjúklingum sem nýlega hafa fengið Zevalín (sjá kafla 4.5). Taka þarf tillit til hugsanlega takmarkaðrar getu til að framkalla frum- og örvunarónæmissvörum við hvers kyns bólusetningum eftir Zevalín meðferð.

- *Eitlaæxli sem ekki er Hodgkins sjúkdómur (NHL) í miðtaugakerfi*

Engin gögn eru til um sjúklinga með eitlaæxli í miðtaugakerfinu þar sem þeir sjúklingar voru ekki með klínískum rannsóknum. Því er ekki mælt með notkun Zevalín hjá sjúklingum með eitlaæxli sem ekki er Hodgkins sjúkdómur í miðtaugakerfi.

- *Utanæðaleki*

Nauðsynlegt er að fylgjast náið með verksummerkjum um utanæðaleka á meðan innrennsli á Zevalín stendur yfir svo hægt sé að forðast vefjaskemmdir af völdum geislunar. Ef einhver einkenni um utanæðaleka koma fram skal innrennsli samstundis stöðvað og það hafið á ný í annarri æð.

- *Síðkomin krabbamein*

Notkun á Zevalíni er tengd við aukna hættu á að fram komi síðkomin krabbamein, þ.m.t. brátt kyrringahvítblæði og mergrangvaxtarheilkenni (*myelodysplastic syndrome MDS*) (sjá einnig kafla 4.8).

- *Hjálparefni*

Endanleg [⁹⁰Y]-geislamerkt Zevalín lausn inniheldur allt að 28 mg af natríum í hverjum skammti, háð geislavirknistyrk. Taka skal tillit til þess hjá sjúklingum á natríumskertu fæði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki eru þekktar neinar milliverkanir við önnur lyf. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Vaxtaþáttarmeðferð eins og G-CSF má ekki gefa sjúklingum 3 vikum fyrir Zevalín gjöf og í 2 vikur eftir lok meðferðar (sjá einnig kafla 4.4).

Í klínískri rannsókn þar sem Zevalín var gefið sem upprætingarmeðferð eftir fyrri upphafsmeðferð með krabbameinslyfjum, var hærri tíðni alvarlegrar langvinnrar daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar hjá sjúklingum sem höfðu fengið Zevalín innan 4 mánaða eftir samsetta krabbameinslyfjameðferð með flúdarabíni og mítoxantróni og/eða cyclófosfamíði borið saman við þá sjúklinga sem höfðu fengið aðra krabbameinslyfjameðferð. Því getur verið aukin hættu á eiturráhrifum á blóð þegar Zevalín er gefið stuttu (<4 mánuðum) eftir meðferð sem inniheldur flúdarabín (sjá einnig kafla 4.4).

Öryggi og virkni bólusetningar með hvaða bóluefni sem er, sérstaklega lifandi veirubóluefni, eftir Zevalín meðferð hafa ekki verið rannsökuð (sjá einnig „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Rannsóknir á áhrifum á æxlun dýra voru ekki framkvæmdar með íbrítúmómabi tíúxetani. Þar sem vitað er að IgG kemst yfir fylgju og vegna marktækrar áhættu tengdri geislun á ekki að gefa Zevalín á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Útiloka verður að kona sé barnshafandi áður en meðferð hefst.

Kona sem misst hefur úr eina blæðingu skal álitin þunguð þar til annað kemur í ljós og í slíkum tilvikum verður að íhuga önnur meðferðarúrræði sem ekki fela í sér jónandi geislun.

Konur á barneignaldri, og jafnframt karlar, verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 12 mánuði eftir Zevalín meðferð.

Brjóstgjöf

Þó svo ekki sé vitað hvort íbrítúmómab tíúxetan skilst út í brjóstamjólki er vitað að IgG úr móður skilst út í brjóstamjólki hjá mönnum. Því verða konur að hætta brjóstgjöf þar sem hugsanlegt frásög og ónæmisbælingaráhrif á ungbarnið eru óþekkt. Zevalín á að nota eftir formeðferð með rítúximabi en ekki er mælt með brjóstgjöf á meðan rítúximab meðferð stendur og í allt að 12 mánuði eftir meðferð (vinsamlegast skoðið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir rítúximab varðandi ítarlegar leiðbeiningar um notkun þess).

Frjósemi

Engar dýrarannsóknir hafa verið framkvæmdar til að fá úr því skorið hvort Zevalín hafi áhrif á frjósemi karla og kvenna. Hugsanlega hættan er á að jónageislun af [⁹⁰Y]-geislamerktu Zevalín geti valdið eitrunaráhrifum á kynkirtla kvenna og karla (sjá kafla 4.4 og 5.2). Upplýsa skal sjúklinga um að það geti haft áhrif á frjósemi og að karlkyns sjúklingar geti íhugað frystingu sæðisfrumna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zevalín gæti haft áhrif á hæfni manna til aksturs og notkunar véla þar sem algengt er að tilkynnt sé um sundl.

4.8 Aukaverkanir

Útsetning fyrir jónandi geislun tengist krabbameinsmyndun og hugsanlega myndun arfgengra galla. Í öllum tilfellum er nauðsynlegt að tryggja að hættan sem skapast af geisluninni sé minni en hættan af sjúkdómnum sjálfum.

Þar sem Zevalín er notað eftir formeðferð með rítúximabi (varðandi frekari upplýsingar sjá kafla 4.2), sjá einnig upplýsingar um ávísun á rítúximabi.

Öryggi Zevalín eftir formeðferð með rítúximabi er byggt á gögnum frá 349 sjúklingum með endurkomið eða þrálátt lágstigs hnútótt eða umbreytt B-frumu eítillæxli sem ekki er Hodgkinssjúkdómur sem rannsakað var í 5 klínískum rannsóknum, gögnum úr rannsókn á 204 sjúklingum sem fengu Zevalín sem upprætíngarmeðferð eftir að hafa fengið fyrri innleiðslumeðferð í sjúkdómshléi og reynslu eftir markaðssetningu.

Algengustu aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu Zevalín eftir formeðferð með rítúximabi eru blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi, sýkingar, sótthiti, ógleði, þröttleysi, skjálftar, depilblæðingar og þreyta.

Alvarlegustu aukaverkanirnar í sjúklingum sem fengu Zevalín eftir formeðferð með rítúximabi eru:

- Alvarleg og langvarandi frumufæð (sjá einnig „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“)
- Sýkingar
- Blæðing meðan á blóðflagnafæð stendur
- Alvarleg viðbrögð í slímhúð (sjá einnig „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“)
- Mergrangvaxtarheilkenni / brátt kyrningahvítblæði

Greint hefur verið frá dauðsföllum í kjölfar eftirfarandi alvarlegra aukaverkana. Tilkynningarnar koma annaðhvort úr klínískum rannsóknum eða reynslu eftir markaðssetningu.

- Sýkingar
- Blóðsýkingar
- Lungnabólga
- Mergrangvaxtarheilkenni / brátt kyrningahvítblæði
- Blóðleysi
- Blóðfrumnafæð
- Blæðing meðan á blóðflagnafæð stendur
- Innankúpublæðing meðan á blóðflagnafæð stendur
- Viðbrögð í slímhúð, þar með talið Stevens-Johnson heilkenni

Tíðni aukaverkana sem taldar voru að minnsta kosti hugsanlega tengdar Zevalín eftir formeðferð með rítúximabi eru í töflunni hér að neðan. Aukaverkanirnar eru byggðar á 349 sjúklingum með endurkomið eða þrálátt lágstigs hnútótt eítillæxli eða umbreytt B-frumu eítillæxli sem ekki er Hodgkinssjúkdómur sem rannsakað var í 5 klínískum rannsóknum. Auk þess eru komu aukaverkanir merktar með ** fram í rannsókn á 204 sjúklingum sem fengu Zevalín sem upprætíngarmeðferð eftir að hafa fengið fyrri innleiðslumeðferð í sjúkdómshléi þar sem það átti við. Aukaverkanir sem eingöngu

komu fram eftir markaðssetningu og þar sem ekki er hægt að áætla tíðni eru skráðar undir „tíðni ekki þekkt“.

Aukaverkanir sem taldar eru upp hér að neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærakerfum (MedDRA).

Tíðniflokkun er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

(mjög algengar $\geq 1/10$, algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$, mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$; koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum eða við athugun eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu Zevalin meðferð eftir formeðferð með rítúximabi.

Flokkun eftir líffærum (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking *	Blóðsýking*, lungnabólga *, þvagfærasýking, sveppasýking í munni			
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Æxlisverkir, Mergrangvaxtarheilkenni / Brátt kynningahvítblæði *, **		Heilabastæxli	
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, daufkynningafæð, blóðleysi *	Daufkynningafæð með hita, blóðfrumnafæð *, Eitilfrumnafæð			
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð			
Efnaskipti og næring		Lystarleysi			
Geðræn vandamál		Kvíði, svefnleysi			
Taugakerfi		Sundl, höfuðverkur			
Hjarta			Hraðtaktur		
Æðar	Depilblæðingar	Blæðing meðan á blóðflagnafæð stendur * háþrýstingur** lágþrýstingur**		Innankúpu-blæðing meðan á blóðflagnafæð stendur *	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti, nefslímubólga			
Meltingarfæri	Ógleði	Uppköst, kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflun, erting í kverkum, hægðatregða,			
Æxlunarfæri og brjóst		Tíðateppa**			

Flokkun eftir líffærum (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð		Útbrot, kláði			Viðbrögð í slímhúð (þar með talið Stevens-Johnson heilkenni)*
Stoðkerfi og stoðvefur		Liðverkir, vöðvaverkir, bakverkur, verkur í hálsi			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi, sótthiti, stjarfi þreyta**	Verkir, flensulík einkenni, slappleiki, útlímabjúgur, aukin svitamyndun,			Utanaðaleki ásamt innrennslisviðbrögðum. Skemmdir á vefjum í kringum eitla og vandamál tengd bólgum í eitlum.
<i>*dauðsföll hafa komið fram í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu</i>					
<i>** hefur komið fram í rannsókn á 204 sjúklingum sem fengu Zevalín sem upprætíngarmeðferð eftir að hafa fengið innleiðslumeðferð í sjúkdómshléi.</i>					

Notast er við það MedDRA heiti sem best þykir viðeigandi til að lýsa ákveðnum viðbrögðum, samheimum þeirra og tengdum kvillum.

- Blóð og eitlar
Eituráhrif á blóð eru mjög algeng aukaverkun í klínískum rannsóknum og takmarkar það skammtastærð (sjá einnig kafla „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“).

Meðaltími að blóðflögu- og kyrningalágmarksgildum var um 60 dagar eftir að meðferð var hafin. Í klínískum rannsóknum með ábendinguna endurkomið eða þrálátt hnútótt eitilæxli, sem ekki er Hodgkinssjúkdómur, var greint frá 3. eða 4. gráðu blóðflagnafæð þar sem meðaltími þar til bati náðist var 13 og 21 dagar og frá 3. eða 4. gráðu daufkyrningafæð þar sem meðaltími þar til bati náðist var 8 og 14 dagar. Eftir að Zevalín var gefið sem upprætíngarmeðferð eftir rénun sjúkdóms í kjölfar innleiðslumeðferðar sem fyrsta meðferð, var miðgildi tímans þar til bati náðist 20 og 35 dagar fyrir 3. og 4. gráðu blóðflagnafæð og 20 og 28 dagar fyrir 3. og 4. gráðu daufkyrningafæð.

- Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra
 - Gögn úr 5 rannsóknum með 349 sjúklinga með endurkomið eða þrálátt lágstígs hnútótt eitilæxli eða umbreytt eitilæxli sem ekki er Hodgkinssjúkdómur.

Mjög algengt var að sjúklingar fengu sýkingar á fyrstu 13 vikunum eftir að Zevalín meðferð var hafin. Tilkynningar um 3. og 4. gráðu sýkingar voru algengar. Á meðan eftirlit stóð yfir reyndust sýkingar algengar. Af þeim voru 3. gráðu algengar en 4. gráðu sjaldgæfar.

- Gögn 204 sjúklinga sem fengu Zevalín sem upprætíngarmeðferð eftir rénun sjúkdóms í kjölfar innleiðslumeðferðar sem fyrstu meðferð:

Sýkingar voru mjög algengar.

Sýkingar voru bakteríu, sveppa, veiru ásamt endurvirkjun bældra veira.

- Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað
Tilkynningar um utanaðaleka ásamt viðbrögðum á innrennslisstað t.d. húðbólga á innrennslisstað, flögnun húðar á innrennslisstað og sár á innrennslisstað hafa komið fram.

Geislun tengd Zevalín getur valdið skaða í vefjum í kringum eitla og vandamálum vegna bólgu í eitlum.

- Ónæmiskerfi
Gögn úr 5 rannsóknum með 349 sjúklinga með endurkomið eða þrálátt lágstigs hnútótt eítillæxli, eða umbreytt eítillæxli sem ekki er Hodgkinssjúkdómur.

Ofnæmisviðbrögð eftir Zevalín gjöf eru algeng. Alvarleg (gráðu 3/4) ofnæmisviðbrögð þar með talið bráðaofnæmi koma fyrir hjá minna en 1% sjúklinga (sjá einnig „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“).

- Æxli, göðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)
 - Önnur æxli

Endurkomið eða þrálátt hnútótt eítillæxli sem ekki er Hodgkinssjúkdómur

Greint hefur verið frá mergrangvaxtarheilkenni / bráðu kyrningahvítblæði hjá ellefu af 211 sjúklingum með endurkomið eða þrálátt hnútótt eítillæxli sem ekki er Hodgkinssjúkdómur, sem fengu Zevalín meðferð, í fjórum rannsóknum.

Upprættingarmeðferð:

Úr lokagreiningu eftir um það bil 7,5 ár í rannsókn sem skoðaði öryggi og verkun Zevalíns í upprættingarmeðferð hjá sjúklingum með langt gengið hnútótt eítillæxli, sem svöruðu fyrstu krabbameinslyfjameðferð (rannsókn 4, kafla 5.1), kom fram að af 204 sjúklingum sem fengu Y-90 Zevalín eftir fyrstu krabbameinslyfjameðferð fengu 26 (12,7%) sjúklinga í Zevalín hópnum annað frumkomið krabbamein, samanborið við 14 (6,8%) sjúklinga í samanburðarhópnum. Sjö sjúklingar (3,4%, 7/204) greindust með mergrangvaxtarheilkenni/brátt kyrningahvítblæði eftir að hafa fengið Zevalín, samanborið við einn sjúkling 0,5%, 1/205 í samanburðarhópnum, en miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 7,3 ár. Í hópnum sem fékk Zevalín létust 8 (3,9%) sjúklingar vegna annars frumkomins krabbameins, samanborið við 3 (1,5%) sjúklinga í samanburðarhópnum. Í hópnum sem fékk Zevalín létust fimm (2,5%) sjúklingar vegna mergrangvaxtarheilkennis/bráðs kyrningahvítblæðis, en enginn í samanburðarhópnum.

Hættan á myndun síðkomins afbrigðilegs mergvaxtar eða hvítblæðis eftir meðferð með alkýlerandi lyfjum er vel þekkt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Skammtar allt að 19,2 MBq/kg af Zevalín hafa verið gefnir í klínískum rannsóknum. Eituráhrif á blóð voru eins og gert var ráð fyrir, þar með talið af 3. eða 4 gráðu. Sjúklingar náðu sér eftir eitrunareinkennum og ofskömmunin var ekki talin tengjast alvarlegum eða lífshættulegum afleiðingum.

Ekki er þekkt neitt sérstakt mótefni við ofskömmun [⁹⁰Y]-geislamerkt Zevalín. Meðferð felst í að hætta gjöf Zevalín og veita stuðningsmeðferð, sem m.a. getur falist í notkun vaxtarþátta. Gefa skal sjálfsstofnfrumustuðning til að hafa stjórn á eitrun í blóði, séu þær tiltækar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ýmis geislavirk lyf til lækninga, ATC flokkur: V10XX02

Verkunarháttur

Íbrítúmómab tíúxetan er raðbrigða mýsa IgG₁ kappa einstofna mótefni, sértækt fyrir B-frumu mótefnisvakann CD20. Íbrítúmómab tíúxetan beinist að mótefnavakanum CD20 sem staðsettur er á yfirborði bæði illkynja og eðlilegra B-eitilfrumna. Meðan á þroskaferli B-frumna stendur kemur CD20 fyrst fram á miðstigi B-eitilkímfrumu (for-B-fruma) og tapast á lokastigi þess að B-frumur þroskist í plasmafrumur. Það losnar ekki frá yfirborði frumunnar og fer ekki inn við mótefnisbindingu.

[⁹⁰Y]-geislamerkt íbrítúmómab tíúxetan binst CD20 tjáðum B-frumum sértækt, þ.m.t. illkynja frumum. Samsætan yttrím-90 gefur frá sér hreina β-geisla og meðallengd ferils er um það bil 5 mm. Þetta leiðir til getu til að drepa bæði þær frumur sem lyfinu er beint gegn og einnig frumur í nágrenni við þær.

Samtengt mótefnið hefur sýnilegan sækni stuðul í CD20 mótefnavakanum upp á um það bil 17 nM. Hvernig það binst er mjög takmarkað, án kross-virkni við önnur hvít blóðkorn eða við aðrar vefjategundir í mönnum.

Formeðferð með rítúximabi er nauðsynleg til þess að hreinsa burt B-frumur úr blóðrás þannig að geislavirkni íbrítúmómab tíúxetan [⁹⁰Y] skili sér til B-frumueitilæxla með sértækari hætti. Rítúximab er gefið í minni skömmtum samanborið við samþykktu einlyfja meðferðina.

Lyfhrif

Meðferð með [⁹⁰Y]-geislamerktu Zevalín leiðir einnig til skorts á eðlilegum CD20+ B-frumum. Í lyfhrifagreiningu var sýnt fram á að þetta væru tímabundin áhrif; eðlilegar B-frumur byrjuðu aftur að koma fram innan 6 mánaða og meðaltalsfjöldi B-frumna var orðinn innan eðlilegra marka innan 9 mánaða frá meðferð.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun Zevalín meðferðar voru metin í tveimur fjölsetra rannsóknum með þátttöku alls 197 einstaklinga. Zevalín meðferðaráætlunin var fólgin í tveimur þrepum (sjá kafla 4.2). Verkun og öryggi breyttrar útfærslu á Zevalín meðferðaráætluninni, þar sem notaður var minni skammtur af íbrítúmómab tíúxetani [⁹⁰Y], voru skilgreind frekar í þriðju rannsókninni með þátttöku alls 30 sjúklinga, sem haldnir voru vægri blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi 100.000 til 149.000 frumur/mm³).

Rannsókn 1 var rannsókn án samanburðar á 54 sjúklingum með endurkomið hnútótt eitilæxli sem svarar illa rítúximab meðferð. Litið var svo á að sjúklingar svöruðu illa meðferð ef þeir svöruðu ekki fullkomlega eða að hluta til síðustu meðferð sinni með rítúximabi, eða ef tíminn fram að versnun sjúkdómsins (TTP) var <6 mánuðir. Aðal endapunktur hámarksverkunar í rannsókninni var heildarsvörunartíðni (ORR) og var þá stuðst við alþjóðlega viðurkennd svörunarskilmerki (International Workshop Response Criteria, IWRC). Í rannsókninni var auka endapunktur hámarksverkunar tíminn fram að versnun sjúkdómsins og tímalengd svörunar. Í síðari greiningu var tímalengd meðaltalssvörunar eftir að fylgt hafði verið Zevalín meðferðaráætlun 6 mánuðir á móti 4 mánuðum, þegar borin var saman hlutlæg svörun Zevalín meðferðar og sú svörun sem sást hafði við síðustu meðferð með rítúximabi. Tafla 1 gefur yfirlit yfir niðurstöður varðandi verkun úr rannsókn þessari.

Rannsókn 2 var slembiröðuð, fjölsetra samanburðarrannsókn þar sem borin var saman Zevalín meðferð og meðferð með rítúximabi. Rannsóknin var gerð á 143 sjúklingum sem ekki höfðu fengið rítúximab sem höfðu endurkomið eða þrálátt lágstigs eða hnútótt eitilæxli, sem ekki er Hodgkinssjúkdómur eða ummyndað B-frumu NHL. Alls fengu 73 sjúklingar meðferð með Zevalín og 70 sjúklingar fengu rítúximab, sem gefið var með innrennsli í bláæð í skammtinum 375 mg/m² vikulega sinnum 4 skammtar. Aðal endapunktur hámarksverkunar í rannsókninni var að ákvarða heildarsvörunartíðni og var þá stuðst við alþjóðlega viðurkennd svörunarskilmerki (sjá töflu 1). Heildarsvörunartíðni var marktækt hærri (80% á móti 56%, p = 0,002) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru samkvæmt Zevalín meðferðaráætluninni. Ekki var marktækur munur á auka endapunktunum, tímalengd svörunar og tíma fram að versnun, milli þessara tveggja meðferðarhópa.

Tafla 2. Samantekt á verkunarniðurstöðum fyrir sjúklinga með endurkomið/þrálátt lágstigs eða hnútótt eitilæxli sem ekki er Hodgkinssjúkdómur eða umbreytt B-frumu eitilæxli sem ekki er Hodgkinssjúkdómur.

	Rannsókn 1	Rannsókn 2	
	Zevalín meðferðaráætlun N = 54	Zevalín meðferðaráætlun N = 73	Rítúximab N = 70
Heildarsvörunartíðni (%)	74	80	56
Tíðni fullrar svörunar (%)	15	30	16
CRu tíðni ² (%)	0	4	4
Miðgildi DR ^{3,4} (Mánuðir) [Bil ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
Miðgildi TTP ^{3,6} (Mánuðir) [Bil ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]

¹IWRC: Alþjóðlega viðurkennd svörunarskilmerki

²CRu: Óstaðfest heildarsvörun

³Áætlað út frá bilinu sem skoðað var.

⁴Tímalengd svörunar: Tíminn frá því að svörun kom fram þar til sjúkdómurinn versnaði.

⁵“+” táknar svörun sem enn er til staðar.

⁶Tíminn þar til sjúkdómurinn versnar: Tíminn frá fyrsta innrennsli fram að versnun sjúkdómsins.

Rannsókn 3 var einarma rannsókn án samanburðar á 30 sjúklingum sem ekki voru haldnir Hodgkinssjúkdómi (NHL) en voru með endurtekin eða þrálátt lágstigs eitilæxli, risaeitlingasarkmeini eða ummynduð B-frumu NHL og jafnframt væga blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi 100.000 til 149.000 frumur/mm³). Útilokaðir frá rannsókninni voru sjúklingar með ≥25% af eitilæxlissjúkdóminum í beinmerg og/eða með skertan varaforða beinmergs. Sjúklingar voru taldir hafa skertan varaforða beinmergs ef eitthvað af eftirfarandi átti við þá: Þeir höfðu undirgengist mergbælingarmeðferð með stofnfrumustuðningi; þeir höfðu undirgengist ytri geislun á >25% af virkum beinmerg; þeir höfðu blóðflagnafjölda <100.000 frumur/mm³; eða daufkyrningafjölda <1.500 frumur/mm³. Í þessari rannsókn var fylgt breyttri útfærslu á Zevalín meðferðaráætluninni með notkun minni [⁹⁰Y]-Zevalín virkni á líkamsþyngd (11 MBq/kg). Hlutlægar, viðvarandi klínískar svaranir fengust [67% heildarsvörunartíðni (95% CI: 48-85%), meðal tímalengd svörunar var 11,8 mánuðir (bil: 4-17 mánuðir)] og afleiðingin var aukin tíðni eitrunaráhrifa á blóð (sjá 4.8) miðað við rannsóknir 1 og 2.

Rannsókn 4 kannaði verkun og öryggi Zevalín upprættingarmeðferðar hjá sjúklingum með langt gengin hnútótt eitilæxli sem svöruðu fyrstu krabbameinslyfjameðferð. Aðal inntökuskilyrði voru: CD20+ 1. eða 2. gráðu hnútótt eitilæxli; III. eða IV. gráðu við greiningu; eðlileg blóðkornatalning; <25% af beinmerg er sjúkur; aldur ≥18 ár; og algjör svörun (CR/Cru) eða svörun að hluta (PR) eftir fyrstu krabbameinslyfjameðferð, ákvarðað með læknisfræðilegri skoðun, CT skanni og greiningu á mergsýni. Eftir að innleiðslumeðferð var lokið, var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort Zevalín (250 mg/m² rítúximab á degi -7 og á degi 0 og síðan Zevalín 15 MBq/kg líkamsþyngdar á degi 0; hámarksskammtur 1200 MBq; [n=208]) eða enga frekari meðferð (viðmiðunarhópur; n=206). Innleiðslumeðferðir voru CVP n=106, CHOP(-lík) n=188, flúdarabín samsetningar n=22, klórambúcíl n=39 og rítúximab krabbameinslyfja samsetningar n=59. Miðgildi lifunar án versnunar (progression free survival (PFS)) var reiknað út við miðgildi tímalengdar eftirfylgni sem var 2,9 ár. Miðgildi lifunar án versnunar jókst úr 13,5 mánuðum (viðmiðunarhópur) í 37 mánuði (Zevalín; p<0,0001; HR 0,465). Fyrir undirhóp sjúklinga sem svöruðu að hluta (PR) eftir upprættingarmeðferð var lifun fram að versnun 6,3 á móti 29,7 mánuðum (miðgildi) (p<0,0001; HR 0,304) og hjá undirhópi sjúklinga sem svaraði meðferð algjörlega (CR) var lifun fram að versnun 29,9 á móti 54,6 mánuðum (p=0,015; HR 0,613). Eftir Zevalín upprættingarmeðferð (consolidation) fluttust 77% sjúklinga sem svöruðu meðferð

að hluta eftir innleiðslumeðferð yfir í hóp þeirra með algjöra svörun. Hjá þeim sjúklingum þar sem svörun breyttist úr svörun að hluta í algjöra svörun, sýndu marktækt lengri lifun fram að versnun (986 dagar að miðgildi) borið saman við þá sjúklinga sem sýndu áfram svörun að hluta (lifun fram að versnun var 460 dagar að miðgildi; $p=0,0004$). Í heildina lentu 87% sjúklinga í hópi þeirra sem sýndu algjöra svörun (óstaðfest) (CR(u)); 76% í algjöra svörun (CR) og 11% í algjöra svörun óstaðfest (CRu).

5.2 Lyfjahlvörf

Hjá sjúklingum sem gefið var 250 mg/m² af rítúximab innrennsli í bláæð og síðan 15 MBq/kg af [⁹⁰Y]-geislamerktu Zevalín innrennsli í bláæð, var helmingunartími (miðgildi) hámarksverkurar íbrítúmómab tíúxetan [⁹⁰Y]- í sermi 28 klst.

Þar sem ⁹⁰Y myndar stöðugan komplex með íbrítúmómabi tíúxetani, fylgir dreifing geislamerkisins dreifingu mótefnisins. Geislun útsendra betaagna frá ⁹⁰Y dreifir sér í 5 mm radíus umhverfis samsætuna.

Afleiðing klínískra rannsókna á [⁹⁰Y]-geislamerktu Zevalín eftir formeðferð með rítúximabi var marktækir geislaskammtar á eistu. Geislaskammtar á eggjastokka hafa ekki verið staðfestir. Hugsanlega hætta er á að [⁹⁰Y]-geislamerkt Zevalín eftir formeðferð með rítúximabi geti valdið eitrunaráhrifum á kynkirtla karla og kvenna (sjá kafla 4.4 og 4.6).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturveikunum eftir staka og endurtekna skammta.

Áætlaðir geislunarskammtar manna, sem fengust með rannsóknum á dreifingu í músum við notkun [⁹⁰Y]- eða [¹¹¹In]-geislamerktis íbrítúmómab tíúxetans, benda til þess að geislunaráhrif á eðlilegan vef í mönnum séu innan viðunandi marka og geislunaráhrif á beinagrind og beinmerg séu takmörkuð. Tengikló-tíúxetan myndar stöðugan komplex með geislavirku samsætunum yttríum-90 og indíum-111 og aðeins er gert ráð fyrir hverfandi niðurbroti vegna geislasundrunar.

Rannsóknir á eitunaráhrifum á efninu án geislavirkni í Cynomolgus öpum sýndu ekki fram á neina aðra áhættuþætti eftir einn og endurtekna skammta, en þann B-frumuskort sem búist hafði verið við vegna notkunar á íbrítúmómabi tíúxetani einu sér eða samtímis rítúximabi. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eitrunaráhrifum á æxlun og fósturþroska.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum stökkbreytingum og krabbameinsmyndun af völdum Zevalín. Taka verður til greina hættu á stökkbreytingum og krabbameinsvaldandi áhrifum vegna útsetningar fyrir jónunargeisluninni frá geislamerkinu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Íbrítúmómab tíúxetan í hettuglasi:

Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

Natríumasetat í hettuglasi:

Natríumasetat

Vatn fyrir stungulyf

Búfferlausn í hettuglasi:

Tvínatríumfosfat dódecahýdrat

Lausn albúmíns úr mönnum

Saltsýra, þynnt (til stillingar á pH)
Pentetsýra
Kalíumklóríð
Kalíum tvíhýdrógenfosfat
Natríumklóríð
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 12.

Ekki hefur komið í ljós ósamrýmanleiki milli Zevalins og innrennslissamstæða.

6.3 Geymsluþol

66 mánuðir.

Eftir geislamerkingu er mælt með að nota lyfið tafarlaust. Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 8 klst. við 2°C til 8°C þegar lyfið er varið gegn ljósi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösin í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Við geymslu geislavirkra lyfja skal fylgja reglum sem gilda í viðkomandi landi varðandi geislavirk efni.

Geymsluskilyrði fyrir geislamerkt efni, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Zevalín fæst sem samstæða til myndunar á yttríum-90 (⁹⁰Y) geislamerktu íbrítúmómabi tíúxetani. Zevalín inniheldur 1 af hverju eftirfarandi:

Íbrítúmómab tíúxetan hettuglas: gler af tegund I með gúmmítappa (teflónhúðað brómóbútýl) með 2 ml af lausn.

Natríumasetat hettuglas: gler af tegund I með gúmmítappa (teflónhúðað brómóbútýl) með 2 ml af lausn.

Búfferlausn hettuglas: gler af tegund I með gúmmítappa (teflónhúðað brómóbútýl) með 10 ml af lausn.

Blöndunarhettuglas: gler af tegund I með gúmmítappa (teflónhúðað brómóbútýl)

Pakkningastærð er ein samstæða.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almenn viðvörðun

Aðeins þeir sem hafa til þess leyfi í tilgreindu klínísku umhverfi mega taka við, nota og gefa geislavirk lyf. Móttaka þeirra, geymsla, notkun, flutningur og förgun eru háð reglum og/eða viðeigandi heimildum þar til bærri yfirvalda.

Blöndun geislavirkra lyfja skal fara fram í samræmi við öryggisstaðla geislavarna og gæðakröfur lyfja. Viðhafið viðeigandi smitgát.

Innihald samstæðunnar er eingöngu ætlað til notkunar við blöndun yttríum-90 geislamerktis íbrítúmómabs tíuxetans og á ekki að gefa sjúklingi beint án þess að blöndun hafi farið fram.

Í kafla 12 eru leiðbeiningar um blöndun lyfsins fyrir lyfjagjöf.

Ef grunur leikur á að ílátin séu ekki heil þegar verið er að blanda lyfið skal ekki nota það.

Lyfjagjöf skal haga þannig að hættu á mengun lyfsins og geislun þess aðila sem meðhöndlar lyfið sé haldið í lágmarki. Skylda er að nota viðeigandi hlífðarbúnað.

Innihald samstæðunnar er ekki geislavirkt fyrir blöndun. Eftir að yttríum-90 hefur verið bætt við er hins vegar nauðsynlegt að nota viðeigandi hlífðarbúnað fyrir endanlegu blönduna.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað. Menguðum efnum skal fargað sem geislavirkum úrgangi eftir leyfilegum leiðum.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/264/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. janúar 2004

Dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 16. janúar 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. GEISLUNARMÆLINGAR

Yttríum-90 sundrast með útgeislun háorku betaagna, með 64,1 klst (2,67 daga) helmingunartíma í líkamanum. Myndefni geislavirku sundrunarinnar er stöðugt zirkóníum-90. Ferils lengd beta útgeislunarinnar (γ_{90}) hjá yttríum-90 í vef er 5 mm.

Greining á áætluðum gleypum geislunarskammti var gerð með því að nota magnmyndgreiningu með gamma-sendingum [^{111}In]-geislamerktu Zevalín, blóðprufum og með MIRDSE3 hugbúnaðinum. Myndgreiningarskammturinn af [^{111}In]-geislamerktu Zevalín var ávallt gefinn strax eftir 250 mg/m² innrennsli af rítúximabi til þess að eyða útlægum CD20+ frumum og til þess að ná sem bestri líffræðilegri dreifingu. Eftir gjöf á [^{111}In]-geislamerktu Zevalín var allur líkaminn skannaður á allt að átta mismunandi tímum, og teknar myndir bæði framan frá og aftan frá. Tekin voru blóðsýni á allt að átta mismunandi tímum til þess að reikna út dvalartíma í blóðmergi.

Á grundvelli geislunarmælingarannsóknar með [^{111}In]-geislamerktu Zevalín, sem framkvæmdar voru á 179 sjúklingum meðhöndluðum í fjórum klínískum rannsóknum, var áætlaður geislunarmælingarskammtur á einstök líffæri eftir gjöf á [^{90}Y]-geislamerktu Zevalín við virknina

15 MBq og 11 MBq reiknaður samkvæmt MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry) (Tafla 3). Áætluð upptaka geislunarskammta sem eðlileg líffæri urðu fyrir var vel innan þekktra efri öryggismarka. Niðurstöður geislunarmælinga hjá einstökum sjúklingum sögðu ekki fyrir um eituráhrif [⁹⁰Y]-geislamerkts Zevalín.

Tafla 3

Áætluð upptaka geislunarskammta frá [⁹⁰Y]-Zevalin

Líffæri	[⁹⁰ Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Meðaltal	Bil
Milta ¹	9,4	1,8 – 20,0
Lifur ¹	4,8	2,9 - 8,1
Neðri hluti þarmaveggjar ¹	4,7	3,1 – 8,2
Efri hluti þarmaveggjar ¹	3,6	2,0 – 6,7
Hjartaveggur ¹	2,9	1,5 - 3,2
Lungu ¹	2,0	1,2 - 3,4
Eistu ¹	1,5	1,0 – 4,3
Mjógirni ¹	1,4	0,8 – 2,1
Blóðmergur ²	1,3	0,6 - 1,8
Þvagblöðruveggur ³	0,9	0,7 – 1,3
Yfirborð beina ²	0,9	0,5 - 1,2
Eggjastokkar ³	0,4	0,3 - 0,5
Leg ³	0,4	0,3 - 0,5
Nýrnaheittur ³	0,3	0,2 - 0,5
Heili ³	0,3	0,2 - 0,5
Brjóst ³	0,3	0,2 - 0,5
Gallblöðruveggur ³	0,3	0,2 - 0,5
Vöðvar ³	0,3	0,2 - 0,5
Bris ³	0,3	0,2 - 0,5
Húð ³	0,3	0,2 - 0,5
Magi ³	0,3	0,2 - 0,5
Hóstarkirtill ³	0,3	0,2 - 0,5
Skjaldkirtill ³	0,3	0,2 - 0,5
Nýru ¹	0,1	0,0 - 0,3
Allur líkaminn ³	0,5	0,4 - 0,7

¹ Athygli beint að líffærissvæði

² Athygli beint að spjaldhryggs- og spjaldbeinssvæði

³ Athygli beint að öllum líkamanum

12. LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN GEISLAVIRKRA LYFJA

Lesið allar leiðbeiningar vandlega áður en byrjað er á blöndun.

Viðhafa skal viðeigandi dauðhreinsunaraðferðir og varúðarráðstafanir vegna meðferðar á geislavirkum efnum.

Nota skal vatnsþétta hanska við allan undirbúning og þegar geislaefnafræðilegur hreinleiki [⁹⁰Y]-geislamerktis Zevalin er ákvarðaður.

Fylgja skal geislavörnum samkvæmt reglum á hverjum stað, þar sem gjöf geislavirkra lyfja skapar hættu fyrir aðra einstaklinga vegna utanaðkomandi geislunar eða mengunar af völdum þess að þvag eða spýja hellist niður o.s.frv.

Eiginleikar yttríum-90

- Mælt er með eftirfarandi lágmarkseiginleikum yttríum-90:

Styrkurgeislavirkni á notkunartíma	1,67 til 3,34 GBq/ml
Heildar nýtanleg virkni sem fæst á notkunartíma	≥ 1,48 GBq sem svarar til 0,44 ml til 0,89 ml af yttríum-90 lausn
HCl styrkur	0,035-0,045 M
Klóríð sannkennsli	Staðfest
Yttríum sannkennsli	Staðfest
Geislaefnafræðilegur hreinleiki yttríum-90 klóríð lausnar	≥95% af óbundnu jónuðu yttríum-90
Bakteríutoxín	≤150 EU/ml
Dauðhreinsun	Engin ræktun
Hreinleiki geislavirkrar kjarnategundar strontíum-90 innihald	≤0,74 MBq strontíum-90 / 37 GBq yttríum-90
Aðskotamálmar	
Málmar alls*	≤50 ppm
Einstakir málmar*	≤10 ppm hver

* Málmar sem hafðir eru með þurfa að byggjast á sértæku framleiðsluferli. Eftirlit með þessum málum getur annaðhvort fengist með ferlisstaðfestingu eða losunarprófi.

- Frekari prófanir sem kann að vera þörf á til þess að meta nothæfi:

Ferlissértæk óhreinindi:

Heildarmagn lífræns kolefnis (t.d. lífrænar klær)	Undir mörkum magngreiningar*
Ferlisleifar (t.d. ammóníak, nítrat)	Undir mörkum magngreiningar*
Heildarmagn Alpha-óhreininda	Undir mörkum magngreiningar*
Heildarmagn annarra Beta-óhreininda (ekki strontíum-90)	Undir mörkum magngreiningar*
Heildarmagn Gamma-óhreininda	Undir mörkum magngreiningar*

*Þarf að vera meðtalið sem losunarpróf eða stjórnað með ferlisgildingu ef yfir magngreiningarmörkum.

Leiðbeiningar fyrir geislamerkingu Zevalín með yttríum-90:

Nota verður dauðhreinsað yttríum-90 klóríð laust við sótthitavaldandi efni af framangreindum gæðum þegar [⁹⁰Y]-geislamerkt Zevalín er blandað.

Fyrir geislamerkingu verður hitastig Zevalín samstæðunnar sem tekin er úr kæli að ná stofuhita 25°C.

Hreinsið gúmmítappa allra hettuglása í samstæðunni sem og yttríum-90 klóríð hettuglassins með viðeigandi alkóhólstroki og látið loftþorna.

Setjið blöndunarglasið úr köldu samstæðunni í viðeigandi geislunarvörn (plast sem umlukið er blýi).

1. þrep: Flytjið natríumasetatlausnina í blöndunarglasið

Notið 1 ml dauðhreinsaða sprautu til að flytja natríumasetatlausnina í blöndunarglasið. Rúmmál natríumasetatlausnarinnar sem fært er í glasið jafngildir 1,2 sinnum rúmmáli yttríum-90 klóríðsins sem bætt verður í á 2. þrepi.

2. þrep: Flytjið yttríum-90 klóríð í blöndunarglasið

Flytjið með smitgát 1500 MBq af yttríum-90 klóríði með 1 ml dauðhreinsaðri sprautu í blöndunarglasið sem inniheldur natríumasetatlausnina sem sett var í glasið í þrepi 1. Blandið vel með því að þekja allt innra borð blöndunarglassins. Blandið með umsnúningi, með því að velta ílátinu, forðist að mynda froðu eða hrista lausnina.

3. þrep: Flytjið íbrítúmómab tíúxetan lausnina í blöndunarglasið

Notið 2-3 ml dauðhreinsaða sprautu til þess að flytja 1,3 ml af íbrítúmómab tíúxetan lausn í blöndunarglasið. Blandið vel með því að þekja allt innra yfirborð blöndunarglassins. Blandið með umsnúningi, með því að velta ílátinu, forðist að mynda froðu eða hrista lausnina.

Látið yttríum-90 klóríð/asetat/íbrítúmómab tíúxetan lausnina standa við stofuhita í fimm mínútur. Merkingartími sem er lengri en sex mínútur eða skemmri en fjórar mínútur leiðir til ófullnægjandi geislainnleiðingar.

4. þrep: Bætið búffer lausn í blöndunarglasið

Notið 10 ml sprautu með mikilli nálarvídd (18-20 G) til þess að draga upp búfferlausnina þannig að samanlagt heildarrúmmál verði 10 ml.

Eftir 5 mínútna biðtíma skal draga upp úr búfferglassinu sama magn af lofti og af búfferlausninni sem bæta á í, til þess að jafna þrýsting og strax á eftir skal bæta búfferlausninni varlega við með því að láta hana renna niður með hliðum blöndunarglassins til að stöðva hvarfið. Ekki má láta blönduna freyða, hrista hana eða koma hreyfingu á hana.

5. þrep: Mæling [⁹⁰Y]-geislamerktu Zevalín lausnarinnar til þess að ákvarða sértæka geislavirkni hennar

Geislamerкта lyfið telst geislaefnafræðilega hreint svo lengi sem meira en 95% af yttríum-90 er innleitt í mónóklónal mótefnið.

Áður en sjúklingi er gefið lyfið verður að athuga hlutfall geislainnleiðingarinnar í hinu blandaða [⁹⁰Y]-geislamerкта Zevalín með þeirri aðferð sem greint er frá hér að neðan.

Varúð: Skammtur sjúklings má ekki vera meiri en 1200 MBq.

Leiðbeiningar um hvernig ákvarða skal hlutfall geislainnleiðingarinnar.

Geislainnleiðingarmæling á geislaefnafræðilegum hreinleika er framkvæmt með þunnlagsskiljun (ITLC Instant Thin Layer Chromatography) og skal framkvæmd samkvæmt eftirfarandi ferli.

Nauðsynleg efni og búnaður sem fylgja ekki með í Zevalín samstæðunni:

- Framköllunarhólf fyrir litskiljun
- Skriðvökvi: 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn, án bakteríuheftandi efna
- ITLC strimlar (t.d. ITLC TEC-Control skiljunarstrimlar, Biodex, Shirley, New York, USA, vara nr. 150-772 eða samsvarandi, ummál: u.þ.b. 0,5-1 cm x 6 cm)
- Sindurhettuglös
- Sindurblanda í vökvaformi (t.d. Ultima Gold, vörulistanr. 6013329, Packard Instruments, USA eða samsvarandi)

Mælingaraðferð:

- 1.) Bætið um það bil 0,8 ml af 0,9% natríumklóríðlausn í framköllunarhólfið og tryggið að vökvinn snerti ekki 1,4 cm upphafspunktinn á ITLC strimlinum.
- 2.) Setjið, með 1 ml insúlínsprautu með 25- til 26-G nál, hangandi dropa (7-10 µl) af [⁹⁰Y]-geislamerktu Zevalín á ITLC strimilinn við upphaf hans. Gerið slíkt við einn strimil í einu og keyrið þrjú ITLC strimla. Nauðsynlegt getur verið að þynna lausnina (1:100) áður en að [⁹⁰Y]-geislamerkt Zevalín er borið á ITLC strimlana.
- 3.) Setjið ITLC strimilinn í framköllunarhólfið og bíðið þar til leysisjaðarinn skríður framhjá 5,4 cm punktinum.
- 4.) Fjarlægið ITLC strimilinn og klippið í tvennt við 3,5 cm skurðarlínu. Setjið helmingana hvorn í sitt sindurhettuglasið og bætið við 5 ml af sindurbloðu í vökvaformi (t.d. Ultima Gold, vörulistanr. 6013329, Packard Instruments, USA eða samsvarandi). Gerið talningu á hverju hettuglasi í beta-teljara eða í viðeigandi teljara í eina mínútu (CPM), skráið nettó töluna, með leiðréttingum fyrir bakgrunni.
- 5.) Reiknið meðal geislaefnafræðilegan hreinleika (RCP) sem hér segir:
- 6.) Meðal % RCP =
$$\frac{\text{nettó CPM neðri helmingur} \times 100}{\text{nettó CPM efri helmingur} + \text{nettó CPM neðri helmingur}}$$
- 7.) Ef meðal geislaefnafræðilegur hreinleiki er minni en 95% skal blandan ekki gefin.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skuldbindur sig til að gera rannsóknir ásamt öðru sem tengist lyfjagát, sem talið er fram í lyfjagátaráætlun, eins og hún var samþykkt í útgáfu 1.1 af áhættustjórnunaráætlun og sem kemur fram í kafla 1.8.2 umsóknar um markaðsleyfi og uppfærslum þeim sem koma síðar á áhættustjórnunaráætlun.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

1. HEITI LYFS

Zevalin 1,6 mg/ml samstæða fyrir geislavirkt lyf til innrennslis
Íbrítúmómab tíúxetan [⁹⁰Y]

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 3,2 mg af íbrítúmómabi tíúxetani* sem þynna á í 2 ml lausn (1,6 mg á ml)

*raðbrigða músa IgG₁ einstofna mótefni framleitt með DNA tækni í frumulínu úr eggjastokkum kínverskra hamstra (Chinese Hamster Ovary – CHO) og samtengt klóbindiefninu MX-DTPA.

3. HJÁLPAEFNI

Íbrítúmómab tíúxetan í hettuglasi:

Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

Natríumasetat í hettuglasi:

Natríum asetat

Vatn fyrir stungulyf

Búfferlausn í hettuglasi:

Lausn albúmíns úr mönnum

Natríumklóríð

Tvínatríumfosfat dódecahýdrat

Natríumhýdroxíð

Kalíum tvíhýdrogenfosfat

Kalíumklóríð

Pentetsýra

Saltsýra, þynnt

Vatn fyrir stungulyf

Lesið fylgiseðilinn varðandi frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Samstæða fyrir geislavirkt lyf til innrennslis

Eitt íbrítúmómab tíúxetan hettuglas

2 ml af natríumasetatlausn

10 ml af búfferlausn:

Tómt blöndunarglas (10 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis starfsfólk sem hefur fengið til þess sérstakt leyfi má gefa lyfið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

Eftir geislamerkingu er mælt með að nota lyfið tafarlaust. Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 8 klst. við 2°C til 8°C þegar lyfið er varið gegn ljósi.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösín í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað. Menguðum efnum skal fargað sem geislavirkum úrgangi eftir leyfilegum leiðum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/264/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA
ÍBRÍTÚMÓMAB TÍÚXETAN LAUSN HETTUGLAS**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ/IR

Zevalin 1,6 mg/ml / íbrítúmómab tíúxetan lausn
Íbrítúmómab tíúxetan lausn
Innrenslislausn eftir blöndun.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

3,2 mg/2 ml

6. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

NATRÍUM ACETAT HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ/IR

Zevalin 1,6 mg/ml samstæða fyrir geislavirkt lyf
Natríum asetatlausn
Innrennslislausn eftir blöndun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 ml

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

BLÖNDUÐ BÚFFERLAUSN HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ/IR

Zevalin 1,6 mg/ml samstæða fyrir geislavirkt lyf
Blönduð búfferlausn
Innrennslislausn eftir blöndun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 ml

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

BLÖNDUNARGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zevalin 1,6 mg/ml samstæða fyrir geislavirkt lyf
Blöndunarglas
Innrennslislausn eftir blöndun.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Tómt

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Zevalin 1,6 mg/ml, samstæða fyrir geislavirkt lyf til innrennslis Íbrítúmómab tíúxetan [⁹⁰Y]

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en lyfið er gefið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zevalin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Zevalin
3. Hvernig nota á Zevalin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zevalin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM ZEVALIN OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Geislavirkt lyf, eingöngu ætlað til meðferðar.

Zevalin er samstæða til myndunar á virka efninu íbrítúmómabi tíúxetani [⁹⁰Y], einstofna mótefni sem merkt er með geislavirka efninu yttríum-90 (⁹⁰Y). Zevalin binst próteini (CD20) á yfirborði ákveðinna hvíttra blóðfrumna (B-frumna) og eyðir þeim með geislun.

Zevalin er notað til meðferðar hjá sjúklingum sem eru með ákveðinn undirhóp B-frumu eítílæxla sem ekki eru Hodgkinssjúkdómur (CD20+hægfara eða afbrigðilegt B-frumu eítílæxli sem ekki er Hodgkinssjúkdómur) ef fyrri meðferð með ritúxímabi, sem er annað einstofna mótefni, hefur ekki verkað eða hefur hætt að verka (endurkominn/þrálátur sjúkdómur).

Zevalin er einnig notað við hnútóttu eítílæxli hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður. Það er notað sem **upprætingarmeðferð** til að auka fækkun eítílæxlisfrumna sem náðist með upphaflegu krabbameinslyfjameðferðinni.

Notkun Zevalin felur í sér snertingu við lítið magn af geislavirkni. Læknirinn og geislalæknirinn hafa metið það svo að klínískur ávinningur þinn af meðferðinni vegi þyngra en áhætta vegna geislunar.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ GEFA Zevalin

Ekki má gefa Zevalin:

- Ef þú ert með **ofnæmi** fyrir íbrítúmómabi tíúxetani, yttríum klóríði eða einhverju öðru innihaldsefni Zevalin (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með ofnæmi fyrir ritúxímabi eða öðrum próteinum sem eru upprunnin í músum.
- Ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti (einnig í kafla „Meðganga og brjóstagiöf“).

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Zevalin:

Í eftirfarandi tilfellum er ekki mælt með Zevalin notkun þar sem öryggi og verkun hefur ekki verið staðfest.

- **Meira en fjórðungur** af beinmarg þínum inniheldur illkynja, afbrigðilegar frumur

- **Ef þú hefur fengið ytri geislun** (ákveðin tegund geislameðferðar) á meira en fjórðung beinmergs þíns.
- **Ef þú færð Zevalín eingöngu og fjöldi blóðflagna í líkama þínum er minni en 100.000/mm³**
- **Ef fjöld blóðflagna þinna er minni en 150,000/mm³ eftir krabbameinslyfjameðferð**
- **Ef fjöldi hvíttra blóðkorna minni en 1.500/mm³**
- **Ef græddur hefur verið í þig beinmergur eða þú fengið blóðstofnfrumur áður.**

Ef þú hefur fengið meðferð með öðrum próteínum (sérstaklega þeim sem unnin eru úr músum) áður en þú færð Zevalín meðferð geta verið meiri líkur á að fá ofnæmsiviðbrögð. Því þarf hugsanlega að mæla hjá þér ákveðin gerð mótefna.

Auk þess er ekki mælt með notkun Zevalín hjá sjúklingum með eitilæxli sem ekki eru Hodgkinssjúkdómur í heila og/eða mænu þar sem þeir sjúklingar voru ekki með í klínískum rannsóknum.

Börn

EKKI er mælt með notkun Zevalín hjá börnum yngri en 18 ára þar sem öryggi og verkun hafa ekki verið staðfest.

Aldraðir

Takmörkuð gögn eru til fyrir aldraða sjúklinga (65 ára og eldri). Enginn heildarmunur er á öryggi og verkun hjá þessum sjúklingum og yngri sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Zevalín

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Sérstaklega mun lækinn þurfa að rjúfa meðferð með vaxtarþáttum eins og filgrastím í þrjár vikur áður en hann gefur þér Zevalín og í tvær vikur eftir Zevalín meðferð.

Ef þú færð Zevalín innan við 4 mánuðum eftir krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur virka efnið flúdarabín, getur verið að þú sért í meiri hættu á að blóðfrumum fækki hjá þér.

Vinsamlegast segðu lækni þínu frá því að þú hafir fengið Zevalín ef þú þarft að gangast undir bólusetningu eftir notkun þess.

Meðganga og brjóstgjöf

EKKI má nota Zevalín á meðgöngu. Lækinn mun framkvæma próf til að útiloka þungun áður en þú hefur meðferð. Konur á barneignaraldri og karlkyns sjúklingar verða að nota áreiðanlegar getnaðarvarnir meðan á meðferð Zevalín stendur og í allt að eitt ár eftir að meðferð lýkur.

Möguleg hættu er á að jónageislun af völdum Zevalín geti haft áhrif á eggjastokka þína og eistu. Vinsamlegast spurðu lækni þinn hvernig þetta geti haft áhrif á þig, sérstaklega ef þú hyggur á barneignir í framtíðinni.

Konur mega ekki vera með barn á brjósti á meðan á meðferð stendur og í 12 mánuði eftir meðferð.

Akstur og notkun véla

Zevalín getur haft áhrif á hæfni þína til að aka og nota vélar þar sem sundl er algeng aukaverkun. Vinsamlegast sýndu aðgát þar til þú ert viss um að lyfið hafi engin áhrif í þessa veru.

Zevalín inniheldur natríum

Lyfið inniheldur allt að 28 mg natríum í skammti, háð geislavirknistyrk. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

3. HVERNIG NOTA Á ZEVALIN

Það gilda ströng lög um notkun, meðhöndlun og förgun geislavirkra lyfja. Zevalin verður aðeins notað á sérútbúnum stöðum. Lyfið verður aðeins meðhöndlað og gefið af sérfræðingum sem hafa verið þjálfaðir sérstaklega í að nota það á öruggan hátt. Þessir aðilar munu gæta þess sérstaklega að nota lyfið á öruggan hátt og þeir munu veita þér upplýsingar um aðgerðir sínar.

Zevalin skammturinn fer eftir líkamsþyngd, blóðflögufjölda og við hverju Zevalin er notað (ábending). Hámarksskammtur má ekki fara yfir 1200 MBq („megabecquerel“, eining til að mæla geislavirkni).

Zevalin er notað með öðru lyfi sem inniheldur virka efnið rítúximab.

Þú munt í heildina fá 3 innrennsli í tveimur heimsóknum á sjúkrahósti sem eru með 7 til 9 daga millibili.

- Á 1. degi muntu fá eitt rítúximab innrennsli.
- Á 7., 8. eða 9. degi muntu fá eitt rítúximab innrennsli og eitt Zevalin innrennsli stuttu síðar (innan 4 klukkustunda).

Ráðlagður skammtur er:

Við upprættingarmeðferð hjá sjúklingum með hnúttót eitilæxli

- Venjulegur skammtur er 15 MBq/kg líkamsþyngdar.

Við meðferð sjúklinga með endurkomið eða þrálátt eitilæxli sem ekki er Hodgkinssjúkdómur og svarar ekki rítúximab meðferð

- Venjulegur skammtur er 11 eða 15 MBq á kg líkamsþyngdar, háð blóðflögugildum.

Undirbúningur Zevalin

Zevalin er ekki notað beint heldur verður að undirbúa það fyrst af heilbrigðisstarfsmanni. Samstæðan byggir á að mótefnið íbrítúmómab tíúxetan tengist geislavirka ísótópnum yttríum ⁹⁰Y (geislamerking).

Hvernig Zevalin er gefið

Zevalin er gefið sem innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð) sem gefið er á um það bil 10 mínútum.

Eftir að Zevalin er gefið

Geislunarmagn það sem líkami þinn verður fyrir vegna Zevalin meðferðar er minni en við geislameðferð. Stærsti hluti geislavirkinnar mun eyðast í líkamanum en lítill hluti mun skiljast út með þvagi. Því þarftu að þvo hendur vandlega í hvert skipt eftir þvaglát í eina viku eftir Zevalin innrennslið.

Læknirinn mun taka blóðprufur reglulega til að kanna fjölda blóðflagna og hvíttra blóðkorna. Þeim fækkar yfirleitt um það bil tveimur mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Ef læknirinn hyggur á meðferð með einhverju öðru mótefni eftir meðferð með Zevalin, mun þurfa að mæla í þér ákveðin mótefni. Læknirinn mun segja þér ef þetta á við um þig.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Læknirinn mun meðhöndla þig eins og við á ef þú verður fyrir einhverjum slæmum áhrifum. Í því getur falist að hætta Zevalin meðferð og meðhöndlun með vaxtaþáttum eða þínum eigin stofnfrumum.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

- Láttu lækninn samstundis vita ef þú verður var/vör við einhver eftirfarandi einkenna:
 - **Sýking:** hiti, kuldaþrollur

- **Blóðeitrun (blóðsýking):** hiti og kuldahrollur, breytingar á andlegu ástandi, hröð öndun, aukinn hjartsláttur, minnkuð þvaglát, lágur blóðþrýstingur, lost, blæðingar- eða storkuvandamál
- **Sýking í lungum (lungnabólga):** öndunarörðugleikar
- **Lág gildi blóðfruma:** óvenjulegt mar, meiri blæðing en venjulega í kjölfar meiðsla, hiti eða ef þú finnur fyrir óvenju mikilli þreytu eða mæði
- **Alvarleg viðbrögð í slímhúð,** sem geta komið fram dögum eða mánuðum eftir Zevalín og/eða rítúxímab gjöf. Læknirinn mun stöðva meðferðina strax
- **Utánæðaleki** (leki innrennslislausnar yfir í aðliggjandi vefi): verkur, brunatilfinning, sviði eða önnur viðbrögð á innrennslisstað við lyfjagjöf. Læknirinn mun strax stöðva innrennslid og hefja það aftur í annarri æð.
- **Ofnæmisviðbrögð/innrennslisviðbrögð:** einkenni ofnæmisviðbragða/innrennslisviðbragða geta verið í húð, öndunarörðugleikar, bólga, kláði, roði, hrollur, sundl (hugsanlegt einkenni um lágan blóðþrýsting). Það fer allt eftir tegund/alvarleika viðbragða hvort læknirinn ákveður að hætta meðferðinni strax.

Aukaverkanir sem merktar eru með stjörnu (*) hafa í sumum tilfellum leitt til dauða, annað hvort í klínískum rannsóknum eða eftir að lyfið var markaðsett.

Aukaverkanir merktar með tveimur stjörnum (**) komu auk þess fram við upprætingarmeðferð.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðflagna, hvíttra og rauðra blóðkorna (*blóðflagnafæð, hvítkornafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi*)
- ógleði
- slappleiki, sótthiti, kuldahrollur (*kalda*)
- sýking*
- þreyta**
- depilblæðingar undir húðinni**

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- blóðeitrun (*blóðsýking*)*; sýking í lungum (*lungnabólga*)*; þvagfærasýking, sveppasýkingar í munni á borð við þrusku í munni
- aðrar tegundir krabbameins í blóði (*mergrangvaxtarheilkenni / brátt kyrningahvítblæði*)*, **;
- æxlisverkur
- hiti ásamt fækkun á ákveðnum hvítum blóðkornum sem leiðir til sótthita (*daufkyrningafæð með sótthita*); minnkuð gildi -allra blóðfrumna (*blóðfrumnafæð*)*; minni fjöldi eítílfrumna (*eítílfrumnafæð*),
- ofnæmisviðbrögð,
- alvarlegt lysterleysi
- kvíði, svefnörðugleikar,
- sundl, höfuðverkur,
- blæðing vegna lítils fjölda blóðflagna*,
- hósti; nefrennsli,
- uppköst; verkir í maga; niðurgangur; meltingartregða; erting í hálsi; hægðatregða,
- útbrot; kláði,
- liðverkir; vöðvaverkir; bakverkir; verkir í hálsi,
- verkir; flensulík einkenni; almenn vanlíðan; þroti vegna vökvasöfnunar í hand- og fótleggjum og öðrum vefjum; aukin svitamyndun,
- hár blóðþrýstingur**
- lágur blóðþrýstingur**
- tíðateppa**

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- hraður hjartsláttur.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- góðkynja æxli í heila (heilabastsæxli),
- blæðing í höfði vegna lítills fjölda blóðflagna*.

Aukaverkanir þar sem **tíðni er ekki þekkt**:

- Viðbrögð í húð og slímhúð (þar með talið Stevens-Johnsons heilkenni)*
- Utanæðaleki innrennslis yfir í aðliggjandi vefi sem veldur bólgu í húð (*innrennslis húðbólga*) og flögnun (*flögnun á innrennslisstað*) eða sári á stungustað
- Vefjaskemmdir í kringum æxli í eitlakerfinu og vandamál vegna bólgu slíkra æxla.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. HVERNIG GEYMA Á ZEVALIN

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Zevalin eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.

Lyfið verður geymt af heilbrigðisstarfsmanni

Geymið í kæli (við 2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösín í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Við geymslu skal fylgja reglum sem gilda í viðkomandi landi varðandi geislavirk efni.

Eftir geislamerkingu er mælt með að nota lyfið tafarlaust. Sýnt hefur verið fram á stöðugleika við notkun í allt að 8 klst. við 2°C til 8°C þegar lyfið er varið gegn ljósi.

6. PAKKNINGAR OG AÐRAR UPPLÝSINGAR

Zevalin inniheldur

Virka innihaldsefnið er íbrítúmómab tíúxetan. Hvert hettuglas inniheldur (3,2 mg íbrítúmómab tíúxetan í 2 ml lausn (1,6 mg á ml).

Önnur innihaldsefni eru:

- *hettuglas með íbrítúmómab tíúxetan*: natríumklóríð; vatn fyrir stungulyf
- *hettuglas með natríumasetati*: natríumasetat; vatn fyrir stungulyf
- *hettuglas með stuðpúðalausn (buffer)*: albúmínlausn úr mönnum; natríumklóríð; tvínatríumfosfat dódecahýdrat; natríumhýdroxíð; kalíumtvíhýdrogenfosfat; kalíumklóríð; pentetsýra; (þynnt) saltsýra til stillingar á sýrustigi; vatn fyrir stungulyf

Endanleg samsetning eftir geislamerkingu inniheldur 2,08 mg [⁹⁰Y] íbrítúmómab tíúxetan í 10 ml heildarrúmmáli.

Lýsing á útliti Zevalin og pakkningastærðir

Zevalin samstæða fyrir geislavirkt lyf til innrennslis inniheldur:

- Eitt hettuglas úr gleri með íbrítúmómab tíúxetani með 2 ml af tærri, litlausri lausn.

- Eitt hettuglas úr gleri með natríumasetati með 2 ml af tærri, litlausri lausn.
- Eitt hettuglas úr gleri með stuðpúðalausn (buffer), með 10 ml af tærri, gulri til gulbrúnni lausn.
- Eitt hettuglas fyrir blöndun (tómt).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir íbrítúmómab tíúxetan eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

PRAC ályktaði að útskýra þyrfti frekar upplýsingar um mergrangvaxtarheilkenni / brátt kyrningahvítblæði í kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfsins. Tilgreina skal að tíðnin „algengar“ sem tengist þessari aukaverkun lyfsins var fengin úr rannsókn á upprætingarmeðferð eftir rénun sjúkdóms í kjölfar innleiðslumeðferðar (remission induction) hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður við hnútóttu eítílæxli. Lýsingu á aukaverkuninni í sama hluta í samantekt á eiginleikum lyfsins skal breytt í samræmi við það til að skýra hvaða fullyrðingar tengjast hvorri af þessum tveimur ábendingum (upprætingarmeðferð við hnútóttu eítílæxli annars vegar og endurkomið eða þrálátt eítílæxli sem ekki er Hodgkinssjúkdómur hins vegar). Einnig skal breyta fylgiseðlinum í samræmi við það.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir íbrítúmómab tíúxetan telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur íbrítúmómab tíúxetan, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.