

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zevalin 1,6 mg/ml, kit voor radiofarmaceutisch preparaat voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zevalin wordt geleverd als een kit voor de bereiding van met yttrium-90 gelabeld ibritumomabtiuxetan.

De kit bevat één flacon ibritumomabtiuxetan, één flacon natriumacetaat, één flacon formuleringsbuffer, en één lege reactieflacon. De radionuclide maakt geen deel uit van de kit. Een flacon ibritumomabtiuxetan bevat 3,2 mg ibritumomabtiuxetan* in 2 ml oplossing (1,6 mg per ml).

*IgG₁-monoclonaal antilichaam van de muis, geproduceerd met recombinant DNA-technologie in een Chinese-hamster-ovarium (CHO)-cellijn en geconjugeerd aan de chelaatvormer MX-DTPA.

De eindsamenstelling na radiolabeling bevat 2,08 mg [⁹⁰Y]-ibritumomabtiuxetan in een totaal volume van 10 ml.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel kan tot 28 mg natrium per dosis bevatten, afhankelijk van de radioactieve concentratie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten op een gecontroleerd natriumdieet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutische preparaten voor infusie

Ibritumomabtiuxetanflacon: Heldere kleurloze oplossing

Natriumacetaatflacon: Heldere kleurloze oplossing

Formuleringsbufferflacon: Heldere gele tot amberkleurige oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zevalin is geïndiceerd bij volwassenen.

[⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin is geïndiceerd als consolidatietherapie na remissie-inductie bij voorheen onbehandelde patiënten met folliculair lymfoom. Het voordeel van Zevalin na behandeling met rituximab in combinatie met chemotherapie is niet vastgesteld.

[⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidieven van of refractair CD20+ folliculair B-cel non-Hodgkin-lymfoom (NHL) na behandeling met rituximab.

4.2 Dosering en wijze van toediening

[⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin mag uitsluitend worden ontvangen, verwerkt en toegediend door gekwalificeerd personeel en moet worden bereid in overeenstemming met zowel stralingsveiligheids- als farmaceutische kwaliteitseisen (zie voor meer details ook de rubrieken 4.4, 6.6 en 12).

Dosering

Zevalin mag pas na voorbehandeling met rituximab worden gebruikt. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van rituximab voor gedetailleerde richtlijnen voor het gebruik ervan.

De behandeling bestaat uit twee intraveneuze toedieningen van rituximab en een toediening van [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalinoplossing in onderstaande volgorde:

Op dag 1: een intraveneuze infusie van 250 mg/m² rituximab.

Op dag 7, 8 of 9:

- intraveneuze infusie van 250 mg/m² rituximab kort (binnen 4 uur) vóór toediening van [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalinoplossing.
- intraveneuze toediening van [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalinoplossing gedurende 10 minuten.

Herhaalde toediening: Gegevens over herhalingsbehandeling van patiënten met [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin zijn niet beschikbaar.

De aanbevolen dosis radioactiviteit van [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalinoplossing is:

Behandeling van recidieven van of refractair CD20+ folliculair B-cel non-Hodgkin-lymfoom (NHL) na behandeling met rituximab.

- patiënten met ≥ 150.000 plaatjes/mm³: 15 MBq/kg lichaamsgewicht.
- patiënten met 100.000 – 150.000 plaatjes/mm³: 11 MBq/kg.

De maximale dosering mag niet meer bedragen dan 1200 MBq.

Herhaalde toediening: Gegevens over herhalingsbehandeling van patiënten met [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin zijn niet beschikbaar.

Consolidatietherapie na remissie-inductie bij voorheen onbehandelde patiënten met folliculair lymfoom.

- patiënten met ≥ 150.000 plaatjes/mm³: 15 MBq/kg lichaamsgewicht, tot een maximum van 1200 MBq.
- voor patiënten met minder dan 150.000 plaatjes/mm³: zie rubriek 4.4.

Herhaalde toediening: Gegevens over herhalingsbehandeling van patiënten met [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin zijn niet beschikbaar.

Speciale patiëntgroepen

Pediatrische patiënten

Zevalin is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Oudere personen

Beperkte gegevens bij oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar) zijn beschikbaar. Over het geheel gezien, werden geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Wijze van toediening

De [^{90}Y]-radioactief gelabelde Zevalinoplossing moet worden bereid zoals beschreven in rubriek 12. Voor toediening aan de patiënt, moet het percentage radio-incorporatie van de bereide [^{90}Y]-radioactief gelabelde Zevalin worden gecontroleerd volgens de procedure die in rubriek 12 beschreven is.

Als de gemiddelde radiochemische zuiverheid minder is dan 95%, mag het preparaat **niet** worden toegediend.

De bereide oplossing moet als een langzame intraveneuze infusie gedurende 10 minuten worden toegediend. De infusie mag niet worden toegediend als een intraveneuze bolus.

Zevalin kan direct worden geïnfundeerd door de flow van een infuuszak te stoppen en het direct in de lijn toe te dienen. Tussen de patiënt en de infuusaansluiting moet een filter met een lage eiwitbinding van 0,2 of 0,22 micron zijn geplaatst. Spoel de lijn door met ten minste 10 ml natriumchloride-oplossing in een concentratie van 9 mg/ml (0,9%) na de infusie van [^{90}Y]-radioactief gelabelde Zevalin.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor ibritumomabtiuxetan, voor yttriumchloride of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor rituximab of voor andere van muizen afgeleide eiwitten.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Daar het regime van Zevalin rituximab bevat, moet tevens de Samenvatting van de Productkenmerken van rituximab worden geraadpleegd.

[^{90}Y]-radioactief gelabelde Zevalin mag uitsluitend worden ontvangen, verwerkt en toegediend door gekwalificeerd personeel met de juiste vergunning van de overheid voor het gebruik van en het omgaan met radionucliden binnen een daartoe aangewezen klinische afdeling. Ontvangst, bereiding, gebruik, verplaatsing, opslag en verwijdering zijn onderworpen aan de regelgeving en/of de relevante vergunningen of licenties van de plaatselijke officiële bevoegde instanties.

Radiofarmaca dienen door de gebruiker te worden bereid op een manier die voldoet aan zowel stralingsveiligheids- als farmaceutische kwaliteitseisen. Er dienen gepaste steriliteitsvoorzorgen te

worden genomen, overeenkomstig de Goede Manieren van Productie ('Good Manufacturing Practice') voor farmaceutica.

Infusies moeten worden toegediend onder streng toezicht van een ervaren arts met complete, direct beschikbare reanimatiefaciliteiten (zie voor radiofarmaceutische voorzorgsmaatregelen ook rubrieken 4.2 en 12).

[⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin mag niet worden toegediend bij patiënten bij wie het waarschijnlijk is dat zij levensbedreigende hematologische toxiciteitsverschijnselen ontwikkelen.

Zevalin mag niet worden toegediend bij patiënten die hieronder worden genoemd, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld:

- indien >25% van het beenmerg is geïnfiltréerd door lymfoomcellen,
- eerdere externe bestralingen van meer dan 25% van het actieve beenmerg,
- bij <100.000 plaatjes/mm³ (monotherapie) of <150.000 plaatjes/mm³ (consolidatietherapie)
- neutrofieltellingen < 1.500/mm³,
- eerdere beenmergtransplantatie of stamcelondersteuning,

- *Hematologische toxiciteit*

Bijzondere voorzichtigheid is geboden met betrekking tot beenmergdepletie. Bij de meeste patiënten leidt toediening van Zevalin (na voorbehandeling met rituximab) tot ernstige en langdurige cytopenie die over het algemeen reversibel van aard is (zie rubriek 4.8). Om die reden moeten wekelijks complete bloedcel- en plaatjestellingen worden gemonitord na de behandeling met Zevalin totdat de niveaus normaliseren of zolang als klinisch geïndiceerd. Het risico van hematologische toxiciteit kan verhoogd zijn na eerdere behandeling met fludarabine bevattende regimes (zie voor details rubriek 4.5).

- *Behandeling met groeifactoren*

Patiënten mogen gedurende zowel 3 weken vóór de behandeling met Zevalin als gedurende twee weken ná afronding van het regime geen groeifactorbehandelingen, zoals G-CSF, ondergaan om tot een correcte beoordeling van de beenmergreserve te komen en vanwege de potentiële gevoeligheid van zich snel delende myeloïde cellen voor bestraling (zie rubriek 4.5 voor details).

- *Menselijke anti-muis-antilichamen*

Patiënten bij wie vóór de behandeling met Zevalin muizenewitten werden toegediend, moeten op humane anti-muis-antilichamen (HAMA's) worden getest. Patiënten die HAMA's hebben ontwikkeld, kunnen allergische of overgevoelighedsreacties vertonen bij behandeling met Zevalin of andere van muizen afgeleide ewitten.

Na het gebruik van Zevalin moeten patiënten over het algemeen getest worden op HAMA's vóór verdere behandeling met van muizen afgeleide ewitten.

- *Infusiéreacties*

Infusiéreacties kunnen optreden tijdens of na toediening van Zevalin na voorbehandeling met rituximab. Tekenen en symptomen van infusiéreacties kunnen duizeligheid, hoesten, misselijkheid, braken, uitslag, jeuk, tachycardie, asthenie, pyrexie en rigors zijn (zie rubriek 4.8). In het geval van een potentieel ernstige infusiéreactie moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.

- *Overgevoeligheid*

Overgevoelighedsreacties worden na toediening van Zevalin vaak waargenomen. Ernstige overgevoelighedsreacties, zoals anafylaxie, komen bij <1% van de patiënten voor (zie ook rubriek 4.8). In het geval dat overgevoelighedsreacties optreden dient de Zevalininfusie onmiddellijk te worden gestopt. Er moeten dan ook middelen voor de behandeling van overgevoelighedsreacties,

bijvoorbeeld adrenaline, antihistaminica en corticosteroïden, beschikbaar zijn voor onmiddellijk gebruik in geval van een allergische reactie tijdens toediening van rituximab of Zevalin.

- *Ernstige mucocutane reacties*

Ernstige mucocutane reacties, inclusief het syndroom van Stevens-Johnson, waarvan sommige met fatale afloop, zijn gemeld in samenhang met het Zevalin-behandelingsschema na voorbehandeling met rituximab. De aanvang van de bijwerkingen varieerde van dagen tot maanden. Bij patiënten die een ernstige mucocutane reactie doormaken, moet de behandeling worden gestaakt.

- *Anticonceptie*

Er is geen langdurige onderzoek bij dieren verricht naar het effect op fertiliteit en reproductie. Er is een potentieel risico dat ioniserende straling door [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin toxische effecten op vrouwelijke en mannelijke gonaden zou kunnen veroorzaken. In verband met de aard van de stof moeten tijdens en tot 12 maanden na behandeling met Zevalin zowel vrouwen in de vruchtbare leeftijd als mannen een effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie ook rubrieken 4.6 en 5.2).

- *Immunisering*

De veiligheid en werkzaamheid van immunisatie met vaccins, in het bijzonder vaccins met levend virus, na behandeling met Zevalin, zijn niet onderzocht. Vanwege het potentiële risico van de ontwikkeling van virale infecties is het niet aangeraden om vaccins met levend virus toe te dienen aan patiënten die recentelijk zijn behandeld met Zevalin (zie rubriek 4.5). Het potentiële gelimiteerde vermogen om primaire of anamnesticke humorale reacties te genereren tegen een vaccin na behandeling met Zevalin moet in overweging worden genomen.

- *NHL met CZS-betrokkenheid*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met CZS-lymfoom daar deze patiënten niet betrokken waren bij de klinische studies. Het gebruik van Zevalin bij patiënten met NHL met CZS-betrokkenheid wordt daarom niet aangeraden.

- *Extravasatie*

Het is noodzakelijk goed op te letten voor tekenen van extravasatie tijdens de infusie van Zevalin teneinde stralingsgeassocieerde weefselschade te voorkomen. Als er zich tekenen of symptomen van extravasatie hebben voorgedaan, moet de infusie onmiddellijk worden gestopt en worden hervat in een andere ader.

- *Secundaire maligniteiten*

Het gebruik van Zevalin wordt geassocieerd met een verhoogd risico op secundaire maligniteiten, waaronder acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplastisch syndroom (MDS), (zie ook rubriek 4.8).

- *Hulpstoffen*

De uiteindelijke [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalinoplossing bevat tot 28 mg natrium per dosis, afhankelijk van de radioactieve dosis. Patiënten die een dieet volgen met gecontroleerde natriumname, moeten dit in overweging nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties met andere geneesmiddelen bekend. Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Groefactorbehandelingen zoals G-CSF moeten niet aan patiënten worden gegeven gedurende 3 weken vóór de toediening van Zevalin en gedurende 2 weken na de voltooiing van de behandeling (zie ook rubriek 4.4.).

In een klinisch onderzoek waarbij Zevalin werd toegediend als consolidatietherapie na eerdere eerste-lijns chemotherapie werd een hogere frequentie van ernstige en langdurige neutropenie en trombocytopenie waargenomen bij patiënten die Zevalin hadden ontvangen binnen 4 maanden na een combinatie chemotherapie van fludarabine met mitoxantron en/of cyclofosfamide, in vergelijking met die patiënten die een andere vorm van chemotherapie hadden ontvangen. Het risico van hematologische toxiciteit kan dus verhoogd zijn wanneer Zevalin kort (<4 maanden) na fludarabine bevattende regimes wordt toegediend (zie ook rubriek 4.4.).

De veiligheid en werkzaamheid van immunisatie met vaccins, in het bijzonder levende virale vaccins, na behandeling met Zevalin zijn niet onderzocht (zie ook rubriek 4.4.).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen onderzoek met ibritumomabtiuxetan naar de voortplanting bij dieren uitgevoerd. Daar bekend is dat IgG's de placenta passeren en vanwege het aanzienlijke risico geassocieerd met straling, is Zevalin gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Bij vrouwen moet zwangerschap voor het begin van de behandeling worden uitgesloten.

Van elke vrouw die een menstruatieperiode overslaat moet aangenomen worden dat zij zwanger is, totdat het tegendeel is aangetoond, en andere therapieën zonder ioniserende straling moeten worden overwogen.

Zowel vrouwen die zwanger kunnen worden als mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 12 maanden na de behandeling met Zevalin.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ibritumomabtiuxetan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Maar omdat maternale IgG's worden uitgescheiden in de moedermelk en vanwege het onbekende potentieel van absorptie en immunosuppressie bij het kind, moeten vrouwen geen borstvoeding geven gedurende en tot 12 maanden na de behandeling (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van rituximab voor gedetailleerd advies over het gebruik ervan).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen dierstudies verricht om de effecten van Zevalin op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen vast te stellen. Er is een potentieel risico dat ioniserende straling door [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin toxische effecten op mannelijke en vrouwelijke gonaden zou kunnen hebben (zie rubrieken 4.4 en 5.3). Patiënten moeten overeenkomstig worden geïnformeerd. Mannelijke patiënten dienen te worden gewezen op de mogelijkheid van cryopreservatie van hun semen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zevalin kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden, aangezien duizeligheid als een veel voorkomende bijwerking is gemeld.

4.8 Bijwerkingen

Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met kankerinductie en de mogelijkheid van het optreden van erfelijke stoornissen. In alle gevallen is het noodzakelijk ervoor te zorgen dat de stralingsrisico's kleiner zijn dan de risico's van de ziekte zelf.

Omdat Zevalin wordt gebruikt na voorbehandeling met rituximab (zie voor details rubriek 4.2), zie ook de informatie voor de voorschrijver van rituximab.

Het algemene veiligheidsprofiel van Zevalin na voorbehandeling met rituximab is gebaseerd op gegevens van 349 patiënten met gerecidiveerd of refractair, laaggradig (indolent), folliculair of getransformeerd B-cel non-Hodgkin-lymfoom, bestudeerd in vijf klinische onderzoeken, op gegevens van een studie met 204 patiënten die Zevalin ontvingen als consolidatietherapie ontvingen na eerstelijns remissie-inductie, en uit post-marketing onderzoek.

De meest frequent geobserveerde bijwerkingen bij patiënten die Zevalin ontvingen na voorbehandeling met rituximab zijn trombocytopenie, leukocytopenie, neutropenie, anemie, infecties, pyrexie, misselijkheid, asthenie, rigors, petechiën en vermoeidheid.

De ernstigste bijwerkingen bij patiënten die Zevalin ontvingen na voorbehandeling met rituximab zijn:

- Ernstige en verlengde cytopenieën (zie ook rubriek 4.4.)
- Infecties
- Hemorragie bij trombocytopenie
- Ernstige mucocutane reacties (zie ook rubriek 4.4.)
- Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie

Fatale uitkomsten zijn gemeld voor elk van de volgende ernstige bijwerkingen. Deze meldingen kwamen óf van klinisch onderzoek óf uit post-marketing ervaring.

- Infectie
- Sepsis
- Pneumonie
- Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie
- Anemie
- Pancytopenie
- Hemorragie bij trombocytopenie
- Intracraniale hemorragie bij trombocytopenie
- Mucocutane reacties, inclusief Stevens-Johnson-syndroom

De frequenties van de bijwerkingen die op zijn minst beschouwd werden als mogelijk gerelateerd aan Zevalin na voorbehandeling met rituximab zijn weergegeven in de tabel hieronder. Deze bijwerkingen zijn gebaseerd op 349 patiënten met gerecidiveerd of refractair laaggradig, folliculair of getransformeerd B-cel non-Hodgkin-lymfoom bestudeerd in 5 klinische onderzoeken. Daarnaast zijn de bijwerkingen die met ** zijn gemarkeerd geobserveerd in de studie met 204 patiënten die Zevalin ontvingen als consolidatietherapie na eerstelijns remissie-inductie. De bijwerkingen die alleen zijn waargenomen tijdens post-marketing onderzoek en voor welke een frequentie niet kon worden geschat, zijn genoemd onder 'niet bekend'.

De bijwerkingen die hieronder genoemd worden, zijn geclassificeerd volgens frequentie en Systeem/orgaanklasse (MedDRA).

De frequentiegroepen zijn ingedeeld volgens de volgende conventies: zeer vaak $\geq 1/10$, vaak $\geq 1/100$, $< 1/100$, soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$, zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ of zeer zelden $< 1/10.000$.

Binnen elke frequentiegroep zijn bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen gerapporteerd in klinisch onderzoek of gedurende post-marketingonderzoek bij patiënten die behandeld zijn met Zevalin na voorbehandeling met rituximab.

Systeem/orgaan-klasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie*	Sepsis*, Pneumonie*, Urineweg- infectie, Orale candidiasis,			
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Tumorpijn, Myelodys- plastisch syndroom/Acute myeloïde leukemie*, **		Meningeoom	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Trombo- cytopenie, Leukocytopenie, Neutropenie, Anemie*	Febriële neutropenie, Pancytopenie*, Lymfocytopenie			
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoelighei dsreactie			
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Anorexie			
Psychische stoornissen		Angst, Slapeloosheid			
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid, Hoofdpijn			
Hartaandoeningen			Tachycardie		
Bloedvat-aandoeningen	Petechiën**	Bloeding tijdens trombocytopenie * Hypertensie** Hypotensie**		Intracraniale bloeding tijdens trombocytopenie *	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten, Rhinitis			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Braken, Buikpijn, Diarree, Dyspepsie, Keelirritatie, Obstipatie			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Amenorroe			
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Uitslag, Pruritus,			Mucocutane reactie (inclusief Stevens- Johnson- Syndroom)
Skeletspierstelsel-		Artralgie,			

Systeem/orgaan-klasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie, Rugpijn, Nekpijn			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, Pyrexie, Rigors, Vermoeidheid	Pijn, Griepachtige symptomen, Malaise Perifeer oedeem, Verhoogde transpiratie			Extravasatie met daaropvolgende infusieplaatsreacties, Schade aan lymfoom-omringend weefsel en complicaties door zwelling van lymfoom
<p><i>* fatale afloop is waargenomen</i> <i>** is waargenomen in een studie met 204 patiënten die Zevalin ontvingen als consolidatietherapie na eerstelijns remissie-inductie.</i></p>					

De meest geschikte MedDRA-term voor het beschrijven van een bepaalde bijwerking is vermeld, samen met synoniemen en verwante aandoeningen.

- **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Hematologische toxiciteit werd zeer vaak waargenomen gedurende klinisch onderzoek, en is dosis-limiterend (zie rubriek ‘Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’).

De mediane tijd tot nadirs in bloedplaatjes en granulocyten was ongeveer 60 dagen na het begin van de behandeling. In klinisch onderzoek met de indicatie van gerecidiveerd of refractair NHL, is graad 3 of 4 trombocytopenie gemeld met een mediane hersteltijd van 13 en 21 dagen en is graad 3 of 4 neutropenie gemeld met een mediane hersteltijd van 8 en 14 dagen. Na Zevalin als consolidatietherapie na eerstelijns remissie-inductie waren de mediane hersteltijden 20 en 35 dagen voor graad 3 of 4 trombocytopenie en 20 en 28 dagen voor graad 3 of 4 neutropenie.

- **Infecties en parasitaire aandoeningen**

-Gegevens van 349 patiënten met gerecidiveerd of refractair, laaggradig folliculair lymfoom of getransformeerd non-Hodgkin-lymfoom, bestudeerd in 5 onderzoeken.

Gedurende de eerste 13 weken na behandeling met Zevalin traden zeer vaak infecties op bij patiënten. Graad 3 en 4 infecties werden vaak gemeld. Gedurende de follow-up periode kwamen infecties vaak voor. Deze waren vaak graad 3 en soms graad 4.

- Gegevens van 204 patiënten die Zevalin als consolidatietherapie ontvingen na eerstelijns remissie-inductie:

Infecties werden zeer vaak waargenomen.

Infecties kunnen bacterieel, fungaal of viraal zijn, inclusief de reactivatie van latente virussen.

- **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Meldingen van extravasatie met daaropvolgende infusieplaatsreacties, bijvoorbeeld infusieplaatsdermatitis, infusieplaatsdesquamatie en infusieplaatszweer, zijn ontvangen.

Met Zevalin geassocieerde straling kan schade toebrengen aan het lymfoomomringend weefsel en kan complicaties veroorzaken door zwelling van het lymfoom.

- **Immuunsysteemaandoeningen**

Gegevens van 349 patiënten met gerecidiveerd of refractair, laaggradig folliculair lymfoom of getransformeerd non-Hodgkin-lymfoom, bestudeerd in 5 onderzoeken:

Overgevoeligheidsreacties na toediening van Zevalin worden vaak waargenomen. Ernstige (graad 3/4) overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylaxie komen voor bij minder dan 1% van de patiënten (zie ook rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

- **Benigne, maligne en niet-gespecificeerde neoplasmata (inclusief cysten en poliepen)**

-Secundaire maligniteiten

Refractair of gerecidiveerd NHL:

In vier onderzoeken zijn bij elf van de 211 patiënten die aangewezen waren behandeld te worden met Zevalin myelodysplastisch syndroom (MDS)/acute myeloïde leukemie (AML) gemeld.

Consolidatietherapie:

De eindanalyse van een onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van Zevalin consolidatietherapie dat ongeveer 7,5 jaar duurde en werd uitgevoerd bij patiënten met gevorderd folliculair lymfoom die reageerden op eerstelijns chemotherapie (Onderzoek 4, rubriek 5.1) toonde aan dat van de 204 patiënten die na eerstelijns chemotherapie met Y-90 Zevalin werden behandeld, 26 patiënten (12,7%) in de Zevalin-groep een tweede primaire maligniteit ontwikkelden in vergelijking met 14 patiënten (6,8%) in de controlegroep. Na een mediane follow-up van 7,3 jaar werd bij 7 patiënten (3,4%, 7/204) na behandeling met Zevalin de diagnose van MDS/AML gesteld, in vergelijking met één patiënt (0,5%, 1/205) in de controlegroep. In de Zevalin-groep overleden 8 patiënten (3,9%) aan een tweede primaire maligniteit, in vergelijking met 3 (1,5%) patiënten in de controlegroep. In de Zevalin-groep overleden 5 patiënten (2,5%) aan MDS/AML, terwijl in de controlegroep geen enkele patiënt hieraan overleed.

Het risico van het ontwikkelen van secundaire myelodysplasie of leukemie na de behandeling met alkylerende agentia is algemeen bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Zevalindoseringen tot 19,2 MBq/kg zijn toegediend in klinische onderzoeken. De verwachte hematologische toxiciteit is waargenomen, waaronder graad 3 of 4. De patiënten herstelden van deze toxiciteitsverschijnselen en overdosering leidde niet tot een ernstige of fatale afloop.

Er is geen specifiek antidotum bekend voor overdosering met [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin. De behandeling bestaat uit het staken van de toediening van Zevalin en ondersteunende therapie,

mogelijk met groeifactoren. Indien beschikbaar moet ter behandeling van de hematologische toxiciteit autologe stamcelondersteuning worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: verschillende therapeutische radioactieve geneesmiddelen, ATC-code: V10XX02.

Werkingsmechanisme

Ibritumomabtiuxetan is een recombinant muizen IgG₁ kappa monoklonaal antilichaam specifiek voor het B-celantigeen CD20. Ibritumomabtiuxetan bindt aan het CD20-antigeen dat zich op het oppervlak van maligne en normale B-lymfocyten bevindt. Tijdens de rijping van B-cellen wordt CD20 voor het eerst tot expressie gebracht in het middenstadium van de B-lymfoblast (pre-B-cel) en gaat verloren in het laatste stadium van de rijping van B-cellen tot plasmacellen. Het wordt niet van het celoppervlak afgestoten en het wordt na binding met het antilichaam niet geïnternaliseerd.

[⁹⁰Y]-radioactief gelabelde ibritumomabtiuxetan bindt zich specifiek aan B-cellen met CD20-expressie, waaronder maligne cellen. De isotoop yttrium-90 is een zuivere β-straler en heeft een gemiddeld bereik van ongeveer 5 mm. Hierdoor is de isotoop in staat zowel doelcellen als naburige cellen te doden.

Het geconjugeerd antilichaam heeft een schijnbare affiniteitsconstante voor het CD20 antigeen van ongeveer 17 nM. Het bindingspatroon is zeer specifiek, zonder kruisreactiviteit voor andere leukocyten of voor andere typen humaan weefsel.

Voorbehandeling met rituximab is noodzakelijk om de circulerende B-cellen te verwijderen, waardoor [⁹⁰Y]-ibritumomabtiuxetan de straling specifiek aan de B-cellen van de lymfomen kan afgeven. Rituximab wordt in een lagere dosis toegediend dan de goedgekeurde monotherapie.

Farmacodynamische effecten

Behandeling met [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin leidt ook tot depletie van normale CD20+ B-cellen. Farmacodynamische analyse heeft aangetoond dat dit een tijdelijk effect was; het herstel van de normale B-cellen begon binnen zes maanden en de mediane B-celtellingen lagen binnen 9 maanden na behandeling binnen het normale bereik.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van het behandelingsschema van Zevalin werden geëvalueerd in twee onderzoeken die in meerdere centra werden verricht, waaraan in totaal 197 proefpersonen deelnamen. Het behandelingsschema van Zevalin werd in twee stappen toegediend (zie 4.2). De werkzaamheid en veiligheid van een variatie op het behandelingsschema voor Zevalin met een lagere dosis [⁹⁰Y]-ibritumomabtiuxetan werden in een derde onderzoek, waaraan in totaal 30 patiënten met een lichte vorm van trombocytopenie (trombocytenaantal: 100.000 tot 149.000 cellen/mm³) deelnamen, verder gedefinieerd.

Onderzoek 1 was een onderzoek zonder controlegroep bij 54 patiënten met een recidiverend folliculair lymfoom refractair voor behandeling met rituximab. Patiënten werden als refractair beschouwd indien hun voorgaande behandeling met rituximab niet resulteerde in een totale of gedeeltelijke respons, of indien de tijd tot aan progressie van de ziekte (TTP) <6 maanden was. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid van het onderzoek was het totale responspercentage (ORR)

waarbij gebruik werd gemaakt van de Internationale Workshop Responscriteria (IWRC). Secundaire eindpunten voor werkzaamheid waren onder meer de tijd tot aan progressie van de ziekte (TTP) en responsduur (DR). In een secundaire analyse waarbij de objectieve respons op het behandelingsschema met Zevalin werd vergeleken met hetgeen werd waargenomen bij de meest recente behandeling met rituximab, was de mediane responsduur na het behandelingsschema met Zevalin 6 vs. 4 maanden. In tabel 2 worden de werkzaamheidsgegevens van dit onderzoek samengevat.

Onderzoek 2 was een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek dat in meerdere centra plaatsvond, waarbij het behandelingsschema van Zevalin werd vergeleken met behandeling met rituximab. Het onderzoek werd verricht bij 143 rituximabnaïeve patiënten met recidieven van of met refractair low-grade of folliculair non-Hodgkin-lymfoom (NHL), of met getransformeerd B-cel-NHL. In totaal ontvingen 73 patiënten het Zevalinbehandelingsschema en 70 patiënten ontvingen gedurende 4 weken wekelijks rituximab in de vorm van een intraveneus infuus van 375 mg/m². Het primaire eindpunt voor werkzaamheid van het onderzoek was het bepalen van de ORR met behulp van de IWRC (zie tabel 2). Bij patiënten die met het Zevalin-behandelingsschema werden behandeld was de ORR significant hoger (80% vs. 56%, p = 0,002). De secundaire eindpunten, responsduur en tijd tot aan progressie, waren in de twee behandelingsarmen niet significant verschillend.

Tabel 2. Samenvatting van de werkzaamheidsgegevens bij patiënten met gerecidiveerd/refractair, laaggradig of folliculair non-Hodgkin-lymfoom, of getransformeerd B-cel-NHL¹

	Onderzoek 1	Onderzoek 2	
	Zevalin behandelings- schema N = 54	Zevalin behandelings- schema N = 73	Rituximab N = 70
Totaal responspercentage (%)	74	80	56
Compleet responspercentage (%)	15	30	16
CRu-percentage (%)	0	4	4
Mediane DR ^{3,4} (Maanden) [Spreiding ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
Mediane TTP ^{3,6} (Maanden) [Spreiding ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]

¹ IWRC: Internationale Workshop Responscriteria

² CRu: Niet-bevestigde complete respons

³ Geschat aan de hand van de waargenomen spreiding.

⁴ Responsduur: interval vanaf de aanvang van de respons tot aan de progressie van de ziekte

⁵ '+' duidt op een aanhoudende respons.

⁶ Tijd tot aan progressie van de ziekte: interval vanaf de eerste infusie tot aan progressie van de ziekte.

Onderzoek 3 was een onderzoek zonder controlegroep met 30 patiënten met recidieven van of met refractair low-grade, folliculair of getransformeerd B-cel-NHL die leden aan een lichte vorm van trombocytopenie (trombocytenaantal 100.000 tot 149.000 cellen/mm³). Patiënten bij wie het beenmerg voor $\geq 25\%$ door het lymfoom was aangetast en/of patiënten met een ontoereikende beenmergvoorraad werden van het onderzoek uitgesloten. In de volgende gevallen werd er van uitgegaan dat de beenmergvoorraad van patiënten ontoereikend was: eerder behandeld met myeloablatieve therapie met stamcelondersteuning; eerdere externe bestralingen van meer dan 25% van het actieve beenmerg ondergaan; een trombocytenaantal van < 100.000 cellen/mm³, of een neutrofielenaantal van < 1.500 cellen/mm³. In dit onderzoek werd een aanpassing van het Zevalin-

behandelingsschema met een lagere [⁹⁰Y]-Zevalinactiviteit per kg lichaamsgewicht (11 MBq/kg) gebruikt. Er werden objectieve, duurzame klinische responsen waargenomen (67% ORR (95% CI: 48-85%), 11,8 maanden mediane DR (spreiding: 4-17 maanden)) en deze resulteerden in een grotere incidentie van hematologische toxiciteit (zie 4.8) dan bij onderzoek 1 en 2.

Onderzoek 4 was een onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van Zevalinconsolidatietherapie bij patiënten met gevorderd folliculair lymfoom die reageerden op eerstelijns chemotherapie. De belangrijkste inclusiecriteria waren: CD20+ graad 1 of 2 folliculair lymfoom; stadium III of IV bij diagnose; normale perifere bloedcellaantallen; <25% beenmergbetrokkenheid; leeftijd ≥18 jaar; en complete (CR/CRu) of partiële (PR) respons na eerstelijns chemotherapie bepaald door middel van lichamelijk onderzoek, CT-scans en bergmergbiopsie. Na voltooiing van de inductietherapie werden patiënten gerandomiseerd aan Zevalin (250 mg/m² rituximab op dag -7 en dag 0, gevolgd op dag 0 door 15 MBq/kg lichaamsgewicht Zevalin; maximale dosis 1200 MBq; [n=208]) of geen verdere behandeling (controlegroep; n=206) toegediend te krijgen. Inductietherapieën waren CVP n=106, CHOP (-achtig) n=188, fludarabinecombinaties n=22, chloorambucil n=39 en rituximab-chemotherapiecombinaties n=59. Mediane progressievrije overleving (PFS) werd berekend na een mediane follow-up van 2,9 jaar. De PFS steeg van 13,5 maanden (controlegroep) naar 37 maanden (Zevalin; p<0,0001); HR 0,465). Voor patiëntsubgroepen in PR of CR na inductie was de mediane PFS respectievelijk 6,3 vs. 29,7 maanden (p<0,0001; HR 0,304) en 29,9 vs. 54,6 maanden (p=0,015; HR 0,613). Na Zevalin consolidatietherapie converteerden 77% van de patiënten in de PR groep naar CR. Patiënten van wie de responsstatus na Zevalin veranderde van PR naar CR lieten een significant langere mediane progressievrije overlevingsduur (986 dagen) zien in vergelijking met patiënten die in een PR bleven (mediane progressievrije overlevingsduur van 460 dagen; p=0,0004). In totaal zaten 87% van de patiënten in CR(u); 76% in CR en 11% in CRu.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij patiënten die een intraveneus infuus van 250 mg/m² rituximab kregen toegediend, gevolgd door intraveneuze injecties met 15 MBq/kg [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin was de mediane effectieve serumhalfwaardetijd van [⁹⁰Y]-ibritumomabtiuxetan 28 uur.

Omdat ⁹⁰Y een stabiel complex met ibritumomabtiuxetan vormt, volgt de biodistributie van het radiolabel de biodistributie van het antilichaam. Bestraling door de geëmitteerde bètadeeltjes van ⁹⁰Y treedt op in een straal van 5 mm rondom de isotoop.

In klinische onderzoeken resulteert de [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin na voorbehandeling met rituximab in een significante stralingsdosis op de testes. De stralingsdosis op de ovaria is niet vastgesteld. Er is een potentieel risico dat [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin na voorbehandeling met rituximab toxisch effect op de mannelijke en vrouwelijke gonaden kan hebben (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige of herhaalde dosering. De schattingen van de stralingsdosis bij de mens, afkomstig van onderzoek naar biodistributie bij muizen met [⁹⁰Y]- of [¹¹¹In]-radioactief gelabeld ibritumomabtiuxetan, voorspelden een acceptabel stralingsniveau voor normaal humaan weefsel met beperkte stralingsniveaus voor skelet en beenmerg. Het verbindingschelaat tiuxetan vormt een stabiel complex met de radio-isotopen yttrium-90 en indium-111 en er wordt slechts een te verwaarlozen afbraak ten gevolge van radiolyse verwacht.

De toxiciteitsonderzoeken met enkelvoudige en herhaalde doses van de niet-radioactieve verbinding bij cynomolgusapen duiden niet op andere risico's dan de verwachte B-celdepletie ten gevolge van het gebruik van ibritumomabtiuxetan alleen of in combinatie met rituximab. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er is geen onderzoek gedaan naar de potentiële mutageniteit en carcinogeniteit van Zevalin. Vanwege de blootstelling aan ioniserende straling van het radiolabel moet wel rekening worden gehouden met een kans op mutagene en carcinogene effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ibritumomabtiuxetanflacon:

Natriumchloride
Water voor injecties

Natriumacetaatflacon:

Natriumacetaat
Water voor injecties

Bufferflacon

Diëthyleentriaminepenta-azijnzuur
Dinatriumfosfaat dodecahydraat
Humaan-albumineoplossing
Kaliumchloride
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumchloride
Natriumhydroxide
Water voor injecties
Zoutzuur, verdund (voor pH bijstelling)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 12.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Zevalin en infusiesets.

6.3 Houdbaarheid

66 maanden.

De oplossing moet na radiolabeling onmiddellijk worden gebruikt. De chemisch en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 8 uur bij een temperatuur van 2 °C – 8 °C en met bescherming tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaring van radiofarmaceutica dient overeenkomstig nationale voorschriften met betrekking tot radioactieve materialen te zijn.

Voor de bewaarcondities van het radiogelabelde product, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zevalin wordt geleverd als een kit voor de bereiding van yttrium-90 (⁹⁰Y)-radioactief gelabelde ibritumomabtiuxetan.

Zevalin bevat 1 van elk van de volgende:

Ibritumomabtiuxetanflacon: type I-glas flacon met een rubberen stop (met teflon bekleed broombutyl) met 2 ml oplossing.

Natriumacetaatflacon: type I-glas flacon met een rubberen stop (met teflon bekleed broombutyl) met 2 ml oplossing.

Formuleringsbufferflacon: type I-glas flacon met een rubberen stop (met teflon bekleed broombutyl) met 10 ml oplossing.

Reactieflacon: type I-glas flacon met een rubberen stop (met teflon bekleed broombutyl).

Per kit verpakt

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaceutica mogen uitsluitend ontvangen, gebruikt en toegediend worden door daartoe bevoegde personen in daartoe aangewezen klinische settings. De ontvangst, opslag, toepassing, het transport en de afvoer ervan vallen onder de voorschriften en/of de desbetreffende vergunningen van de bevoegde officiële organisatie.

Radiofarmaceutica dienen te worden bereid op een wijze die voldoet aan zowel stralingsveiligheids- als farmaceutische kwaliteitsvereisten. Er dienen geschikte aseptische voorzorgsmaatregelen te worden getroffen.

De inhoud van de kit is alleen bedoeld voor gebruik bij de bereiding van yttrium-90 radiogelabeld ibritumomabtiuxetan en dient niet rechtstreeks aan de patiënt te worden toegediend zonder eerst de voorbereidende procedure te ondergaan.

Voor instructies voor extempore-bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Wanneer op enig moment bij de bereiding van dit product de integriteit van de containers is gecompromitteerd, dient het niet te worden gebruikt.

Toedieningsprocedures dienen op zodanige wijze te worden uitgevoerd dat het risico op verontreiniging van het geneesmiddel en bestraling van de operatoren tot een minimum wordt beperkt. Adequate bescherming is verplicht.

De inhoud van de kit vóór extempore-bereiding is niet radioactief. Na toevoeging van Yttrium-90 moet echter adequate bescherming van het eindpreparaat worden gehandhaafd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Besmet materiaal moet als radioactief afval op de voorgeschreven wijze worden verwijderd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/264/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2004

Datum van laatste verlenging: 16 januari 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

Yttrium-90 vervalt door de emissie van hoog-energetische bètadeeltjes, met een fysische halfwaardetijd van 64,1 uur (2,67 dagen). Het product van het radioactieve verval is het stabiele zirconium-90. Het bereik van de bèta-emissie (χ_{90}) door yttrium-90 in weefsel is 5 mm.

Analyses van de geschatte geabsorbeerde stralingsdosis zijn uitgevoerd door gebruik te maken van kwantitatieve beeldvorming met de gammastraler [¹¹¹In]-radioactief gelabelde Zevalin, afname van bloedmonsters en het MIRDOSE3-softwareprogramma. De imaging-dosis [¹¹¹In]-radioactief gelabelde Zevalin werd altijd onmiddellijk na een infuus met 250 mg/m² rituximab gegeven, dat wordt toegediend om het aantal perifere CD20+ cellen te verminderen en om de biodistributie te optimaliseren. Na toediening van [¹¹¹In]-radioactief gelabelde Zevalin werden op maximaal acht tijdstippen scans van het hele lichaam gemaakt waarbij zowel anterior als posterior afbeeldingen werden verkregen. Op maximaal acht tijdstippen werden bloedmonsters afgenomen om de verblijfstijd voor het rode beenmerg te berekenen.

Op basis van dosimetriestudies met [¹¹¹In]-radioactief gelabelde Zevalin werd de geschatte stralingsdosis voor individuele organen na toediening van [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin met een activiteit van 15 MBq en 11,1 MBq volgens de Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) berekend (Tabel 3). De geschatte geabsorbeerde stralingsdoses voor normale organen waren aanzienlijk lager dan de vastgestelde bovenste veiligheidsgrenzen. Dosimetrieresultaten van individuele patiënten gaven geen voorspelling van de toxiciteit van [⁹⁰Y]-gelabelde Zevalin.

Tabel 3.
Geschatte geabsorbeerde doses straling van [⁹⁰Y]-Zevalin

Orgaan	[⁹⁰ Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Mediaan	Spreiding
Milt ¹	9,4	1,8 - 20,0
Lever ¹	4,8	2,9 - 8,1
Onderste dikke darmwand ¹	4,7	3,1 - 8,2
Bovenste dikke darmwand ¹	3,6	2,0 - 6,7
Hartwand ¹	2,9	1,5 - 3,2
Longen ¹	2,0	1,2 - 3,4
Testes ¹	1,5	1,0 - 4,3
Dunne darm ¹	1,4	0,8 - 2,1
Rode beenmerg ²	1,3	0,6 - 1,8
Blaaswand ³	0,9	0,7 - 1,3
Botoppervlakken ²	0,9	0,5 - 1,2
Eierstokken ³	0,4	0,3 - 0,5
Uterus ³	0,4	0,3 - 0,5
Bijnieren ³	0,3	0,2 - 0,5
Hersenen ³	0,3	0,2 - 0,5
Borsten ³	0,3	0,2 - 0,5
Galblaaswand ³	0,3	0,2 - 0,5
Spier ³	0,3	0,2 - 0,5
Pancreas ³	0,3	0,2 - 0,5
Huid ³	0,3	0,2 - 0,5
Maag ³	0,3	0,2 - 0,5
Thymus ³	0,3	0,2 - 0,5
Schildklier ³	0,3	0,2 - 0,5
Nieren ¹	0,1	0,0 - 0,3
Totale lichaam ³	0,5	0,4 - 0,7

¹ Relevant orgaangebied

² Relevante sacrumgebied

³ Totale relevante lichaamsgebied

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Lees de aanwijzingen in het geheel en grondig door voordat de bereidingsprocedure wordt gestart.

Er dienen adequate steriele technieken en voorzorgsmaatregelen voor verwerking van radioactief materiaal te worden toegepast.

Tijdens de bereiding en de bepaling van de radiochemische zuiverheid van [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin moeten waterdichte handschoenen worden gebruikt.

Er dienen in overeenstemming met lokale voorschriften stralingsbeschermingsvoorzorgen genomen te worden, daar de toediening van radiofarmaceutica risico's voor andere personen met zich meebrengt door externe straling of besmetting van gemorste urine, overgeven, etc.

Eigenschappen van yttrium-90

- De volgende minimale eigenschappen van yttrium-90 worden aanbevolen:

Concentratie radioactiviteit op het moment van gebruik	1,67 tot 3,34 GBq/ml
Totale beschikbare activiteit voor afgifte op het moment van gebruik	≥ 1,48 GBq, wat overeenkomt met 0,44 ml tot 0,89 ml yttrium-90-oplossing
HCl-concentratie	0,035-0,045 M
Identificatie chloride	Positief
Identificatie yttrium	Positief
Radiochemische zuiverheid van de yttrium-90-chloride-oplossing	≥95% vrij geïoniseerd yttrium-90
Bacteriële endotoxinen	≤150 EU/ml
Steriliteit	Geen groei
Radionucleïde zuiverheid hoeveelheid strontium-90	≤0,74 MBq strontium-90/ 37 GBq yttrium-90
Verontreiniging metalen	
Totaal metalen*	≤50 ppm
Afzonderlijke metalen*	≤10 ppm elk

* Metalen die moeten worden opgenomen, moeten worden gebaseerd op de specifieke vervaardigingsprocedure. Controle van deze metalen kan plaatsvinden door middel van procesvalidatie of door middel van een vrijgiftetest.

- Aanvullende tests die nodig kunnen zijn om de geschiktheid voor gebruik vast te stellen:

Proces-specifieke verontreinigingen:

Totaal organisch koolstof (zoals organische chelatoren)	Beneden kwantificeringslimiet*
Residuen uit proces (bv. ammonia, nitraat)	Beneden kwantificeringslimiet*
Totale alfa-verontreiniging	Beneden kwantificeringslimiet*
Totale overige bèta-verontreiniging (non-strontium-90)	Beneden kwantificeringslimiet*
Totale gamma-verontreiniging	Beneden kwantificeringslimiet*

* Moet opgenomen worden als vrijgiftetest of gecontroleerd worden door procesvalidatie indien boven de kwantificeringslimiet

Aanwijzingen voor radiolabeling van Zevalin met yttrium-90

Bij de bereiding van [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin moet steriel, pyrogeenvrij yttrium-90-chloride van de hierboven aangegeven kwaliteit worden gebruikt.

Breng de gekoelde, koude Zevalin-kit vóór radiolabeling op kamertemperatuur (25°C).

Reinig de rubber doppen van alle flacons in de koude kit en van de flacon met yttrium-90-chloride met een geschikt, in alcohol gedrenkt wattenstaafje en laat de flacons aan de lucht drogen.

Plaats de reactieflacon van de koude kit in een geschikte beschermhuls (plastic in lood).

Stap 1. Overbrengen van natriumacetaatoplossing in de reactieflacon

Gebruik een steriele spuit van 1 ml om de natriumacetaatoplossing in de reactieflacon over te brengen. Het volume van de toegevoegde natriumacetaatoplossing is gelijk aan 1,2 maal het volume van yttrium-90-chloride die in stap 2 wordt toegevoegd.

Stap 2. Overbrengen van yttrium-90-chloride in de reactieflacon

Breng steriel 1500 MBq yttrium-90-chloride met een steriele 1 ml spuit over in de reactieflacon met de natriumacetaatoplossing van stap 1. Meng dit volledig door de gehele binnenkant van de reactieflacon te bedekken. Meng door de flacon om te keren en te rollen waarbij schuimvorming en schudden van de oplossing vermeden moeten worden.

Stap 3. Overbrengen van ibritumomabtiuxetan-oplossing in de reactieflacon

Gebruik een steriele spuit van 2-3 ml om 1,3 ml ibritumomabtiuxetan-oplossing in de reactieflacon over te brengen. Meng dit volledig door de gehele binnenkant van de reactieflacon te bedekken. Meng door de flacon om te keren en te rollen waarbij schuimvorming en schudden van de oplossing vermeden moeten worden.

Incubeer de oplossing van yttrium-90 chloride/acetaat/ibritumomabtiuxetan gedurende vijf minuten bij kamertemperatuur. Labelingstijden van meer dan zes minuten of minder dan vier minuten resulteren in onjuiste radio-incorporatie.

Stap 4. Toevoegen van de bufferoplossing in de reactieflacon

Gebruik een 10 ml spuit met een naald met grote diameter (18-20 G) en zuig hiermee zoveel bufferoplossing op dat het gecombineerde totaalvolume 10 ml is.

Na de incubatieperiode van 5 minuten moet van de reactieflacon een gelijk volume lucht worden onttrokken als er formuleringsbuffer moet worden toegevoegd om de druk te normaliseren en meteen daarna dient de formuleringsbuffer voorzichtig langs de zijkant van de reactieflacon te worden toegevoegd teneinde de incubatie te stoppen. Het mengsel niet schudden, laten schuimen of heftig beroeren.

Stap 5. Bepalen van de specifieke radioactiviteit van de reactieflacon met [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin.

De radiochemische zuiverheid van de radioactief gelabelde oplossing geldt zolang meer dan 95% van het yttrium-90 is opgenomen in het monoklonale antilichaam.

Voor toediening aan de patiënt moet het percentage radio-incorporatie van het bereide [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin volgens de hieronder beschreven procedure worden gecontroleerd.

Waarschuwing: de dosis voor de patiënt mag niet hoger zijn dan 1200 MBq.

Instructies voor het vaststellen van het percentage radio-incorporatie.

De radio-incorporatiebepaling voor radiochemische zuiverheid wordt uitgevoerd door Instant Thin Layer Chromatography (ITLC) en moet conform de volgende procedure worden uitgevoerd.

Benodigde materialen die niet met de Zevalin-kit worden meegeleverd:

- Chromatografie-ontwikkelkamer
- Mobiele fase: 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing, zonder bacteriostatica
- ITLC-strips (zoals ITLC TEC-Control Chromatography Strips, Biodex, Shirley, New York, V.S., art.nr. 150-772 of gelijkwaardig, afmetingen: ongeveer 0,5 – 1 cm x 6 cm)
- Scintillatieflacons
- Vloeibare scintillatiecocktail (zoals Ultima Gold, catalogusnr. 6013329, Packard Instruments, VS of gelijkwaardig)

Procedure van de bepaling:

- 1.) Breng ongeveer 0,8 ml natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) over in de ontwikkelkamer waarbij erop gelet wordt dat de vloeistof de markering van het beginpunt op 1,4 cm van de ITCL-strip niet raakt.
- 2.) Breng met een 1 ml insulinespuit met een 25-tot 26-G-naald een hangende druppel (7-10 µl) [⁹⁰Y]-radioactief gelabelde Zevalin aan op het beginpunt van de ITLC-strip. Breng per keer op één strip een druppel aan en voer de bepaling uit met drie ITLC-strips. Het kan noodzakelijk zijn een verdunning uit te voeren (1:100) voordat het [⁹⁰Y]-gelabelde Zevalin op de ITLC-strips wordt aangebracht.
- 3.) Plaats de ITLC-strip in de ontwikkelkamer en laat het oplosmiddelfront voorbij de markering van 5,4 cm lopen.
- 4.) Neem de ITLC-strip uit de ontwikkelkamer en snijd de strip in twee delen op de snijlijn bij 3,5 cm. Plaats elke helft in een aparte scintillatieflacon en voeg 5 ml LSC-cocktail toe (bijv. Ultima Gold, catalogus nr. 6013329, Packard Instruments, VS of gelijkwaardig). Tel elke flacon in een bètacounter of een andere geschikte counter gedurende één minuut (c.p.m.), en noteer de netto counts gecorrigeerd voor achtergrond.
- 5.) Bereken de gemiddelde radiochemische zuiverheid (RCP) als volgt:
- 6.) Gemiddeld % RCP =
$$\frac{\text{netto c.p.m. onderste helft} \times 100}{\text{netto c.p.m. bovenste helft} + \text{netto c.p.m. onderste helft}}$$
- 7.) Indien de gemiddelde radiochemische zuiverheid minder dan 95% is, mag de bereiding niet worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals afgesproken in versie 1.1. en uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zevalin 1,6 mg/ml kit voor radiofarmaceutisch preparaat voor infusie
[⁹⁰Y]-Ibritumomabtiuxetan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een flacon bevat 3,2 mg ibritumomabtiuxetan* ter verdunning in 2 ml oplossing (1,6 ml per ml).

*recombinant IgG₁-monocloonaal antilichaam van de muis, geproduceerd met DNA-technologie in een Chinese-hamster-ovarium (CHO)-cellijn geconjugeerd aan de chelaatvormer MX-DTPA.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Ibritumomabtiuxetanflacon:

Natriumchloride
Water voor injecties

Natriumacetaatflacon:

Natriumacetaat
Water voor injecties

Bufferflacon:

Diëthyleentriaminepenta-azijnzuur
Dinatriumfosfaat dodecahydraat
Humaan albumineoplossing
Kaliumchloride
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumchloride
Natriumhydroxide
Water voor injecties
Zoutzuur, verdund

Raadpleeg de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Kit voor bereiding van radiofarmaca voor infusie.

Eén ibritumomabtiuxetanflacon.

2 ml natriumacetaatoplossing

10 ml bufferoplossing

Lege reactieflacon (10 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneuze toediening.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Mag uitsluitend worden toegediend door hiertoe bevoegd personeel.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

De oplossing moet na radiolabeling onmiddellijk worden gebruikt. De chemisch en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 8 uur bij een temperatuur van 2°C – 8°C en bij bescherming tegen licht.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren. De flacons in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Besmette materialen dienen langs de toegestane kanalen te worden verwijderd als radioactief afval.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/264/001

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD (FLACON MET IBRITUMOMABTIUXETANOPLOSSING)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zevalin 1,6 mg/ml kit voor radiofarmaceutisch preparaat
Ibritumomabtiuxetanoplossing
Intraveneuze infusie, na bereiding

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3,2 mg/2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

(FLACON MET NATRIUMACETAAT)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zevalin 1,6 mg/ml kit voor radiofarmaceutisch preparaat
Natriumacetaatoplossing
Intraveneuze infusie, na bereiding

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

(FLACON MET FORMULERINGSBUFFER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zevalin 1,6 mg/ml kit voor radiofarmaceutisch preparaat
Bufferoplossing
Intraveneuze infusie, na bereiding

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

(REACTIEFLACON)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zevalin 1,6 mg/ml kit voor radiofarmaceutisch preparaat
Reactieflacon
Intraveneuze infusie, na bereiding

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Leeg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

B. BIJSLUITER **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

Zevalin 1,6 mg/ml, kit voor bereiding van radiofarmacon voor infusie [⁹⁰Y]-Ibritumomabtiuxetan

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zevalin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zevalin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel is een alleen voor therapie bestemd radiofarmaceuticum.

Zevalin is een kit voor de bereiding van de werkzame stof [⁹⁰Y]-ibritumomabtiuxetan, een monoklonaal antilichaam gelabeld met de radioactieve stof yttrium-90 (⁹⁰Y). Zevalin bindt aan een eiwit (CD20) op het oppervlak van bepaalde witte bloedcellen (B-cellen) en doodt hen met straling.

Zevalin wordt gebruikt om patiënten te behandelen die een bepaalde vorm van B-cel non-Hodgkin-lymfoom hebben (CD20+ indolent of getransformeerd B-cel-NHL), als eerdere behandeling met rituximab, een ander monoklonaal antilichaam, niet heeft gewerkt of is gestopt met werken (refractair of gerecidiveerde ziekte).

Zevalin wordt ook gebruikt bij voorheen onbehandelde patiënten met folliculair lymfoom. Het wordt gebruikt als **consolidatietherapie** om de reductie van het aantal lymfoomcellen (remissie) te verbeteren die is bereikt met de eerdere behandeling met chemotherapie.

Het gebruik van Zevalin houdt blootstelling aan kleine hoeveelheden radioactiviteit in. Uw arts en de arts voor nucleaire geneeskunde zijn van mening dat het klinische voordeel dat u door de procedure met het radiofarmaceuticum zult hebben groter is dan het risico als gevolg van straling.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent **allergisch** (overgevoelig) voor één van de volgende werkzame stoffen:
 - ibritumomabtiuxetan, yttriumchloride, of voor één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
 - rituximab of voor andere eiwitten die van muizen zijn afgeleid.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding (zie ook de rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

In de volgende gevallen wordt het gebruik van Zevalin niet aangeraden, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld:

- **indien meer dan een kwart** van uw beenmerg kwaadaardige abnormale cellen bevat
- **indien u uitwendige bestralingen heeft ondergaan** (radiotherapie) op meer dan een kwart van uw beenmerg
- **indien u alleen Zevalin krijgt toegediend en u minder dan 100.000 bloedplaatjes/mm³ heeft.**
- **indien u na chemotherapie minder dan 150.000 bloedplaatjes/mm³ heeft**
- **indien u minder dan 1.500 witte bloedcellen/mm³ heeft**
- **indien u voorheen een beenmergtransplantatie of stamcelondersteuning heeft ondergaan**

Als u behandeld bent geweest met andere eiwitten (met name van muizen afgeleide eiwitten) vóór de behandeling met Zevalin is de kans groter dat u een allergische reactie krijgt. Het kan daarom nodig zijn om u te testen op de aanwezigheid van bepaalde antilichamen.

Daarnaast wordt het gebruik van Zevalin niet aangeraden bij patiënten die non-Hodgkin-lymfoom hebben waarbij de hersenen en/of het ruggenmerg betrokken is, omdat deze patiënten niet betrokken waren in klinische studies.

Kinderen

Zevalin wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 omdat veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld.

Oudere patiënten

Er zijn beperkte gegevens bij oudere patiënten (65 jaar en ouder) beschikbaar. Over het geheel gezien zijn geen verschillen waargenomen in veiligheid en werkzaamheid tussen deze patiënten en jongere patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zevalin nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Met name zal uw arts uw behandeling met groeifactoren zoals filgrastim voor een periode van drie weken moeten onderbreken vóórdat u Zevalin toegediend krijgt tot een periode van twee weken daarna.

Als u Zevalin toegediend krijgt binnen 4 maanden na chemotherapie met de actieve stof fludarabine kunt een hoger risico op een verlaagd aantal bloedcellen hebben.

Vertel het uw arts dat u Zevalin toegediend heeft gekregen als u een vaccinatie moet krijgen na het gebruik ervan.

Zwangerschap en borstvoeding

Zevalin mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Uw arts zal tests uitvoeren om zwangerschap uit te sluiten voordat u begint met de behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen moeten betrouwbare anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling met Zevalin en tot één jaar na het stoppen van de behandeling.

Er is een potentieel risico dat de ioniserende straling van Zevalin schade kan toebrengen aan uw eierstokken of teelballen.

Vraag het uw arts hoe dit op u van invloed kan zijn, met name als u van plan bent in de toekomst kinderen te nemen.

Vrouwen dienen geen borstvoeding te geven gedurende de behandeling tot en met 12 maanden daarna.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zevalin kan uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen beïnvloeden, omdat duizeligheid een vaak voorkomende bijwerking is. Wees voorzichtig totdat u zeker bent dat deze bijwerking van Zevalin zich bij u niet voordoet.

Zevalin bevat natrium

Dit geneesmiddel kan tot 28 mg natrium per dosis bevatten, afhankelijk van de concentratie van de radioactiviteit. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten op een gecontroleerd natriumdiet.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Er zijn strikte wetten met betrekking tot het gebruik, de hantering en verwijdering van radiofarmaceutica. Zevalin zal alleen worden gebruikt in speciale, gecontroleerde ruimten. Dit product zal uitsluitend gehanteerd en aan u gegeven worden door mensen die getraind en gekwalificeerd zijn om het veilig te gebruiken. Deze personen zullen ervoor zorgen dat dit product veilig wordt gebruikt en zullen u op de hoogte houden van hun handelingen.

De dosis Zevalin is afhankelijk van uw lichaamsgewicht, het aantal bloedplaatjes en waar Zevalin voor wordt gebruikt (de indicatie). De maximale dosis mag niet meer zijn dan 1200 MBq ('megabecquerel', een eenheid om radioactiviteit te meten).

Zevalin wordt gebruikt samen met een ander geneesmiddel waar de actieve stof rituximab inzit.

U zult een totaal van 3 infusies in de loop van twee bezoeken aan een medische instelling krijgen, met een tussenperiode van 7 tot 9 dagen.

- Op dag 1 ontvangt u één infusie met rituximab
- Op dag 7, 8 of 9 ontvangt u één infusie met rituximab en kort daarna (binnen 4 uur) één infusie met Zevalin.

De aanbevolen dosering is:

Als consolidatie therapie bij patiënten met folliculair lymfoom

De normale dosis is 15 MBq/kg lichaamsgewicht.

Als therapie voor patiënten met gerecidiveerd of refractair non-Hodgkin-lymfoom, die niet reageren op rituximab

De normale dosis is 11 of 15 MBq per kg lichaamsgewicht, afhankelijk van het aantal bloedplaatjes.

Bereiding van Zevalin

Zevalin wordt niet meteen toegediend, maar moet eerst door uw zorgaanbieder worden bereid. De kit maakt de koppeling van het antilichaam ibritumomabtiuxetan met de radioactieve isotoop yttrium ⁹⁰Y mogelijk.

Hoe wordt Zevalin toegediend?

Zevalin wordt toegediend via een intraveneuze infusie (infuus in een ader) die normaal ongeveer 10 minuten duurt.

Nadat u Zevalin toegediend heeft gekregen

De hoeveelheid straling waaraan uw lichaam wordt blootgesteld vanwege een behandeling met Zevalin is kleiner dan bij een behandeling met radiotherapie. De meeste radioactiviteit zal in uw lichaam vervallen, maar een klein deel van de radioactiviteit zal uw lichaam via de urine verlaten. Daarom moet u gedurende een week na de infusie met Zevalin uw handen na het plassen grondig wassen.

Na de behandeling zal uw arts regelmatig een kleine hoeveelheid bloed afnemen om het aantal bloedplaatjes en witte bloedcellen in uw bloed te controleren. Meestal nemen die af rond 2 maanden na aanvang van de behandeling.

Als uw arts van plan is om u te behandelen met een ander antilichaam na de behandeling met Zevalin, zal u getest moeten worden op de aanwezigheid van speciale antilichamen. Uw arts zal u informeren als dit op u van toepassing is.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Uw arts zal u de nodige behandeling geven als u ernstige nadelige effecten ondervindt. Dit kan inhouden dat de behandeling met Zevalin wordt gestopt of dat u behandeld wordt met groeifactoren of uw eigen stamcellen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel onmiddellijk aan uw arts als u een of meerdere van het volgende bemerkt:

- **Infectie:** koorts, koude rillingen.
- **Bloedvergiftiging (sepsis):** koorts en koude rillingen; verandering van uw mentale toestand, snelle ademhaling, versnelde hartslag, verminderde urinelozing, lage bloeddruk, shock, problemen met bloedingen of stolling.
- **Longontsteking (pneumonie):**ademhalingsproblemen..
- **Lage bloedcelaantallen:** abnormale vorming van blauwe plekken, meer bloeden dan normaal na een verwonding, koorts of als u zich abnormaal moe of buiten adem voelt.
- **Ernstige slijmvliesreacties**, die dagen of maanden na toediening van Zevalin en/of rituximab kunnen voorkomen. Uw arts zal de behandeling onmiddellijk stoppen.
- **Extravasatie** (lekken van het infuus naar het omliggende weefsel): pijn, brandend gevoel, steken of een andere reactie bij de infusieplaats tijdens de toediening. Uw arts zal de infusie onmiddellijk stoppen en opnieuw beginnen in andere ader.
- **Allergische- (overgevoeligheds-) reacties/infusie reacties:** symptomen van allergische reacties/infusiereacties kunnen huidreacties, ademhalingsmoeilijkheden, zwellingen, jeuk, rood worden, rillingen, duizeligheid (dit is een mogelijk teken van lage bloeddruk) zijn. Afhankelijk van de soort en de ernst van de reactie zal uw arts beslissen of de behandeling onmiddellijk moet worden gestopt.

De bijwerkingen waar een asterisk (*) bij staan hebben in sommige gevallen tot de dood geleid, in klinisch onderzoek dan wel nadat het product op de markt is gekomen.

De bijwerkingen waar twee asterisken (**) bij staan zijn ook bij consolidatietherapie gezien.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden):

- verlaagd aantal bloedplaatjes, witte en rode bloedcellen (*trombocytopenie, leukocytopenie, neutropenie, anemie*)*
- misselijkheid (*nausea*)
- zwakte, koorts, rillingen (*rigor*)
- infectie*

- vermoeidheid**
- rode, puntvormige plekjes onder de huid (*petechiën*)**

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden):

- bloedvergiftiging (*sepsis*)*: longontsteking (*pneumonie*)*, urinewegontsteking, schimmelinfectie in de mond zoals spruw (*orale candidiase*),
- andere bloedgerelateerde vormen van kanker (*myelodysplastisch syndroom (MDS)/ acute myeloïde leukemie (AML)*)*, **, tumorpijn,
- koorts met een verlaging van het aantal specifieke witte bloedcellen (*febriële neutropenie*), verlaagde aantallen van alle bloedcellen (*pancytopenie*)*, verlaagd aantal witte bloedcellen (*lymfocytopenie*),
- allergische (*overgevoeligheid*) reacties,
- ernstig verlies van eetlust (*anorexie*),
- nervositeit, moeite met slapen (*slapeloosheid*),
- duizeligheid, hoofdpijn,
- bloedingen door lage bloedplaatjestellingen*,
- hoesten, loopneus,
- braken, maag- (*abdominale*) pijn, diarree, spijsverteringsproblemen, keelirritatie, obstipatie,
- uitslag, jeuk (*pruritus*),
- gewrichtspijn (*artralgie*), spierpijn (*myalgie*), rugpijn, nekpijn,
- pijn, griepachtige symptomen, algemeen gevoel van ziek zijn (*malaise*), zwelling die veroorzaakt wordt door het vasthouden van vocht in de armen, benen en andere weefsels (*perifeer oedeem*), verhoogde zweetproductie,
- hoge bloeddruk (*hypertensie*)**,
- lage bloeddruk (*hypotensie*)**,
- afwezigheid van menstruatie (*amenorroe*)**.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden):

- snelle hartslag (*tachycardie*),

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen optreden):

- goedaardig gezwel in de hersenen (*meningioom*),
- bloedingen in het hoofd door een verlaagd aantal bloedplaatjes*

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is:

- reactie van de huid en de slijmvliezen (inclusief *Stevens-Johnson-syndroom*)*
- lekkage van het infuus naar het omliggende weefsel (*extravasatie*) die huidontstekingen (*infusieplaats dermatitis*), schilfering (*infusieplaats desquamatie*) of zweren op de injectieplaats veroorzaakt,
- weefselschade rond het lymfoom en complicaties vanwege zwellingen van die lymfomen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking.

Dit geneesmiddel zal worden opgeslagen door medisch personeel.

Bewaren in de koelkast bij 2°C – 8°C

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Dit product moet worden bewaard in overeenstemming met de van toepassing zijnde nationale regelgeving voor radioactieve materialen.

Na radiolabeling wordt onmiddellijk gebruik aangeraden. Stabiliteit is aangetoond gedurende 8 uur bij 2°C – 8°C en beschermd tegen licht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ibritumomabtiuxetan. Elke flacon bevat 3,2 mg ibritumomabtiuxetan in 2 ml oplossing (1,6 mg per ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - in de *ibritumomabtiuxetanflacon*: natriumchloride, water voor injectie
 - in de *natriumacetaatflacon*: natriumacetaat, water voor injectie
 - in de *bufferoplossingflacon*: human albumine oplossing, natriumchloride, dinatriumfosfaatdodecahydraat; natriumhydroxide, kaliumdiwaterstoffosfaat, kaliumchloride, diethyleentriaminepenta-azijnzuur, zoutzuur (verdund), water voor injectie.

De definitieve formulering na radiolabeling bevat 2,08 mg [⁹⁰Y]-ibritumomabtiuxetan in een totaal volume van 10 ml.

Hoe ziet Zevalin eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zevalin is een kit voor de bereiding van een radioactief middel voor infusie en bevat:

- Eén glazen flacon met ibritumomabtiuxetan, met 2 ml heldere kleurloze oplossing,
- Eén glazen flacon met natriumacetaat, met 2 ml heldere kleurloze oplossing,
- Eén glazen flacon met bufferoplossing, met 10 ml heldere, gele tot amberkleurige oplossing,
- Eén glazen reactieflacon (leeg).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Spectrum Pharmaceuticals B.V.

Prins Bernhardplein 200

1097 JB Amsterdam

Nederland

Fabrikant:

CIS bio international

RN 306- Saclay

B.P. 32

91192 Gif-sur-Yvette Cedex

Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ibritumomab tiuxetan, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het PRAC was van mening dat de informatie over myelodysplastisch syndroom (MDS)/acute myeloïde leukemie (AML) in rubriek 4.8 van de SPC verder moet worden verduidelijkt. Er dient te worden gespecificeerd dat de frequentie 'vaak' die aan deze bijwerking is toegewezen, afkomstig is van een onderzoek over consolidatietherapie na inductie van remissie bij niet eerder behandelde patiënten met folliculair lymfoom. De beschrijving van de bijwerking in dezelfde rubriek van de SPC moet dienovereenkomstig worden aangepast ter verduidelijking van welke vaststellingen verband houden met elk van de twee indicaties (consolidatietherapie bij folliculair lymfoom versus gerecidiveerd of refractair non-Hodgkin-lymfoom (NHL)). Ook de bijsluiter moet dienovereenkomstig worden aangepast.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ibritumomab tiuxetan is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat (de geneesmiddelen die) ibritumomab tiuxetan bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.