

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zevalin 1,6 mg/ml preparasjonssett til radioaktive legemidler til infusjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Zevalin leveres som et preparasjonssett for radiomerking av ibritumomabtiuksetan med yttrium 90.

Preparasjonssettet inneholder et hetteglass med ibritumomabtiuksetan, et hetteglass med natriumacetat, et hetteglass med formuleringsbuffer og et tomt reaksjonshetteglass. Radionukliden er ikke en del av settet.

Et hetteglass inneholder 3,2 mg ibritumomabtiuksetan* i 2 ml oppløsning (1,6 mg per ml).

* murint IG₁ monoklonalt antistoff er produsert ved rekombinant DNA-teknologi i en eggstokkcellelinje fra kinesisk hamster (CHO) og konjugert til chelateringsstoffet MX-DTPA.

Den endelige formuleringen etter radiomerking inneholder 2,08 mg ibritumomabtiuksetan [⁹⁰Y]i et totalt volum på 10 ml.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet kan inneholde opp til 28 mg natrium per dose, avhengig av den radioaktive konsentrasjonen. Dette må det tas hensyn til hos pasienter på kontrollert natriumdiett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Preparasjonssett til radioaktive legemidler til infusjon.

Hetteglass med ibritumomabtiuksetan: Klar fargeløs oppløsning.

Hetteglass med natriumacetat: Klar fargeløs oppløsning.

Hetteglass med formuleringsbuffer: Klar gul til rødfarget oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zevalin er indisert til voksne.

[⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin er indisert for konsoliderende behandling etter induksjon av remisjon hos ubehandlede pasienter med follikulært lymfom. Effekten av zevalinbehandling etter rituksimab i kombinasjon med cellegiftbehandling er ikke fastlagt.

[⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin er indisert for behandling av voksne pasienter med rituksimab residiverende eller refraktær CD20+ follikulær B-celle-non-Hodgkins lymfom (NHL).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

[⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin må bare mottas, håndteres og administreres av kvalifisert personell, og må tilberedes i henhold til gjeldende bestemmelser både i forhold til strålingssikkerhet og farmasøytisk kvalitet (for mer detaljer se også avsnittene 4.4, 6.6 og 12).

Dosering

Zevalin brukes etter forutgående behandling med rituksimab. Les preparatomtalen for rituksimab for detaljert veiledning om bruk.

Behandlingsregimet består av to intravenøse administreringer av rituksimab og en administrering av [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin-oppløsning i følgende rekkefølge:

Dag 1: intravenøs infusjon av 250 mg/m² rituksimab.

Dag 7 eller 8 eller 9:

- intravenøs infusjon av 250 mg/m² rituksimab kort tid (innen 4 timer) før administrasjon av [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin-oppløsning.
- intravenøs infusjon av [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin-oppløsning over 10 minutter.

Gjentatt bruk: Data vedrørende gjentatt behandling av pasienter med Zevalin er ikke tilgjengelig.

Anbefalt radioaktiv dose av [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin-oppløsning er:

Ved behandling med rituksimab ved residiverende eller refraktær CD20 + follikulær B-celle non-Hodgkins lymfom (NHL):

- pasienter med $\geq 150\ 000$ trombocytter/mm³: 15 MBq/kg kroppsvekt
- pasienter med 100 000-150 000 trombocytter/mm³: 11 MBq/kg kroppsvekt.

Maksimal dose må ikke overskride 1200 MBq.

Gjentatt bruk: Data vedrørende gjentatt behandling av pasienter med [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin er ikke tilgjengelig.

Konsoliderende behandling etter induksjon av remisjon hos tidligere ubehandlede pasienter med follikulært lymfom:

- pasienter med $\geq 150\ 000$ trombocytter/ mm³: 15 MBq/kg, opptil maksimalt 1200 MBq.
- for pasienter med færre enn 150 000 trombocytter/ mm³, se pkt. 4.4.

Gjentatt bruk: Data vedrørende gjentatt behandling av pasienter med [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin er ikke tilgjengelig.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Zevalin er ikke anbefalt til barn eller ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Eldre personer

Begrensede data er tilgjengelige vedrørende bruk hos eldre pasienter (≥ 65 år). Ingen generell forskjell vedrørende sikkerhet eller effekt er observert hos disse pasientene sammenlignet med yngre pasienter.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

[⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin-oppløsning skal tilberedes i henhold til pkt. 12. Før administrering til en pasient skal prosentandelen radiomerking for den tilberedte [⁹⁰Y]-radiomerkede Zevalin-oppløsningen kontrolleres i henhold til prosedyren beskrevet i pkt. 12. Dersom gjennomsnittlig radiokjemisk renhet er mindre enn 95 % skal preparatet ikke administreres.

Den tilberedte oppløsningen skal gis som en langsom intravenøs infusjon over 10 minutter. Infusjonen må ikke administreres som en intravenøs bolus.

Zevalin kan infunderes direkte ved å stanse strømmen fra en infusjonspose og administrere den direkte inn i slangen. Et 0,2 eller 0,22 µm filter med lav proteinbinding må være montert på slangen mellom pasienten og infusjonsporten. Slangen skylles med minst 10 ml 0,9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske etter infusjon av Zevalin.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor ibritumomabtiuksetan, yttriumklorid, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor rituksimab eller overfor andre murinderiverte proteiner.
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Siden Zevalin behandlingsregimet inkluderer rituksimab, se også preparatomtalen for rituksimab.

[⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin-oppløsning må bare mottas, håndteres og administreres av kvalifisert personell, med nødvendig tillatelse fra offentlige myndigheter for bruk og manipulering av radionuklider i egnede kliniske omgivelser. Mottak, tilberedning, bruk, overføring, oppbevaring og kassering må utføres i henhold til gjeldende bestemmelser og/eller lisenser fra offentlige organer.

Radiofarmasøytika må tilberedes på en måte som tilfredsstillende både krav til strålingssikkerhet og farmasøytisk kvalitet. Aseptiske forholdsregler må tas i henhold til farmasøytisk "Good Manufacturing Practice" for legemidler.

Infusjonen må administreres under nøye overvåking av en erfaren lege med fullt gjenopplivningsutstyr umiddelbart tilgjengelig (se også pkt. 4.2 og 12).

[⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin-oppløsning må ikke gis til pasienter med risiko for å utvikle livstruende tegn på hematologisk toksisitet.

Zevalin må ikke administreres til pasienter oppført nedenfor da sikkerhet og effekt ikke er klarlagt:

- > 25 % av beinmargen er infiltrert av lymfoceller
- tidligere ekstern strålebehandling som omfatter over 25 % av aktiv beinmarg
- trombocytaltall <100 000/mm³ (monoterapi) og <150 000/mm³ (konsoliderende behandling)
- nøytrofiltall <1500/mm³
- tidligere beinmargstransplantasjon eller stamcellestøtte

- *Hematologisk toksisitet*

Spesiell forsiktighet må utvises med hensyn på beinmargsdepleksjon. Hos de fleste pasienter resulterer administrering av Zevalin (etter forutgående behandling med rituksimab) i alvorlig og langvarig cypopeni som generelt er reversibel (se pkt. 4.8). Derfor må blodcelletall og trombocytaltall monitoreres

ukentlig etter behandling med Zevalin inntil nivået er kommet tilbake til utgangsverdien eller er klinisk akseptabelt. Risiko for hematologisk toksisitet kan være økt dersom tidligere behandling med regimer som inneholder fludarabin er gitt (se pkt. 4.5 for mer detaljer).

- *Behandling med vekstfaktorer*

Pasienter skal ikke behandles med vekstfaktorer, slik som f.eks. G-CSF, i 3 uker før Zevalin-administrering, og i 2 uker etter fullført behandling, dette for korrekt å kunne vurdere beinmargens reserve og fordi myeloide celler med rask celledeling er potensielt sensitive for stråling (se også pkt. 4.5).

- *Humant antimurine antistoffer*

Pasienter som fikk murint avledede proteiner før Zevalin-behandlingen, må testes for humane antimurine antistoffer (HAMA). Pasienter som har utviklet HAMA, kan få allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner ved behandling med Zevalin eller andre murint avledede proteiner.

Etter bruk av Zevalin må pasientene generelt testes for HAMA før videre behandling med murint avledede proteiner.

- *Infusjonsreaksjoner*

Infusjonsreaksjoner kan forekomme under og etter Zevalin-administrering etter forutgående behandling med rituksimab. Tegn og symptomer på infusjonsreaksjoner kan inkludere svimmelhet, hoste, kvalme, oppkast, hudutslett, pruritus, takykardi, asteni, feber og frysninger (se avsnitt 4.8). Ved mulig alvorlig infusjonsreaksjon må behandlingen avbrytes umiddelbart.

- *Overfølsomhetsreaksjoner*

Overfølsomhetsreaksjoner er vanlig observert etter administrering av Zevalin. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner forekommer hos ≤ 1 % av pasientene (se også avsnitt 4.8). Ved forekomst av overfølsomhetsreaksjoner må Zevalin-infusjonen stoppes umiddelbart. Legemidler til behandling av overfølsomhetsreaksjoner, f.eks. adrenalin, antihistaminer og kortikosteroider, må være tilgjengelige for umiddelbar bruk i tilfelle en allergisk reaksjon inntreffer under administrering av rituksimab eller Zevalin.

- *Alvorlig mukokutan reaksjon*

Ved bruk av Zevalin etter forutgående behandling med rituksimab har det vært rapportert om alvorlige mukokutane reaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, noen med dødelig utfall. Starttidspunktet for reaksjonene varierte fra noen dager til måneder. Hos pasienter som opplever en alvorlig mukokutan reaksjon må behandlingen seponeres.

- *Prevensjon*

Det er ikke utført langtidsstudier på dyr for å undersøke påvirkning på fertilitet og reproduksjon. Det er potensiell risiko for at ionisert stråling fra [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin-oppløsning kan forårsake toksiske effekter på kinnelige og mannlige gonader. På grunn av forbindelsens karakter bør kvinner i fertil alder, så vel som menn, bruke effektiv prevensjon under og inntil 12 måneder etter avsluttet behandling med Zevalin (se også avsnitt 4.6 og 5.2).

- *Immunisering*

Sikkerhet og effekt av immunisering med vaksiner etter behandling med Zevalin er ikke undersøkt. Dette gjelder spesielt vaksiner som inneholder levende virus. På grunn av mulig risiko for å utvikle virusinfeksjoner er det ikke anbefalt å gi vaksiner som inneholder levende virus til pasienter som nylig har fått Zevalin (se pkt. 4.5). En viss begrenset mulighet for å generere en primær eller anamnestic humoral respons mot enhver vaksine etter Zevalin-behandling må tas med i vurderingen.

- *Non-Hodgkins lymfom med CNS påvirkning*

Det foreligger ikke tilgjengelige data vedrørende pasienter med CNS-lymfom, da disse pasientene ikke var inkludert i de kliniske studiene. Bruk av Zevalin anbefales derfor ikke til pasienter med non-Hodgkins lymfom med CNS-påvirkning.

- *Ekstravasasjon*

Nøye monitorering av tegn på ekstravasasjon under administrering av Zevalin infusjonen er påkrevet for å unngå strålerelatert vevsskade. Hvis det oppstår tegn eller symptomer på ekstravasasjon, skal infusjonen avbrytes umiddelbart, før den startes opp igjen i en annen vene.

- *Sekundær malignitet*

Bruk av Zevalin er forbundet med økt risiko for sekundær malignitet, inkludert akutt myeloid leukemi (AML) og myelodysplastisk syndrom (MDS), (se også pkt. 4.8).

- *Hjelpestoffer*

Ferdig [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin-oppløsning inneholder opp til 28 mg natrium per dose, avhengig av radioaktiv konsentrasjon. Dette må det tas hensyn til hos pasienter på kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det foreligger ingen kjente interaksjoner med andre legemidler. Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Pasienter skal ikke behandles med vekstfaktorer, slik som f.eks. G-CSF, i 3 uker før administrering av Zevalin, og i 2 uker etter fullført behandling (se også pkt. 4.4).

I en klinisk studie hvor Zevalin ble administrert som konsolidering etter forutgående førstelinje kjemoterapi, ble det observert høyere forekomst av alvorlig og forlenget nøytropeni og trombocytopeni hos pasienter som hadde fått Zevalin innen 4 måneder etter kombinert kjemoterapi med fludarabin og mitoksantron og/eller cyklofosamid, sammenlignet med pasienter som hadde fått annen type kjemoterapi.

Sikkerhet og effekt av immunisering med enhver vaksine etter behandling med Zevalin er ikke undersøkt. Dette gjelder spesielt vaksiner som inneholder levende virus. (Se også pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Reproduksjonsstudier hos dyr ble ikke utført med ibritumomabtiuksetan. Da det er kjent at IgG går over i placenta, og på grunn av signifikant risiko assosiert med stråling, er Zevalin kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Graviditet må utelukkes før behandlingsstart.

Dersom menstruasjonen har uteblitt en periode må graviditet antas inntil annet er påvist, og alternativ behandling som ikke involverer ioniserende stråling må vurderes.

Både kvinner og menn i fertil alder bør bruke effektiv prevensjon under behandling og i 12 måneder etter avsluttet behandling med Zevalin.

Amming

Selv om det ikke er kjent hvorvidt ibritumomabtiuksetan utskilles i morsmelk, er det kjent at maternal IgG utskilles i morsmelk. Derfor må kvinnen avslutte amming, fordi potensialet for absorpsjon og

immunsuppresjon hos spedbarnet er ukjent. Amming er ikke anbefalt under behandling og inntil 12 måneder etter avsluttet behandling med Zevalin etter forutgående behandling med rituximab (se preparatomtalen for rituximab for detaljert informasjon om bruk av dette legemidlet).

Fertilitet

Det er ikke utført dyrestudier for å bestemme effekten av Zevalin på fertilitet hos menn og kvinner. Det er potensiell risiko for at ioniserende stråling av [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin kan forårsake toksiske effekter på kvinnelige og mannlige gonader (se pkt. 4.4 og 5.3). Pasientene bør informeres om at fertilitet kan påvirkes og at mannlige pasienter kan vurdere spermiedfrysning.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Zevalin kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, da svimmelhet er rapportert som en vanlig bivirkning.

4.8 Bivirkninger

Eksposering for ioniserende stråling er forbundet med kreftinduksjon og et potensiale for utvikling av arvelige defekter. Det er i alle tilfeller nødvendig å forvise seg om at risiko forbundet med stråling, er mindre enn ved selve sykdommen.

Da Zevalin brukes etter forutgående behandling med rituximab (for detaljer se pkt. 4.2), se også preparatomtalen for rituximab.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Zevalin etter forutgående behandling med rituximab, er basert på data fra 349 pasienter med residiverende eller refraktær, lavgradig, follikulær eller transformert B-celle non-Hodgkins lymfom fra fem kliniske studier, på data fra en studie med 204 pasienter som fikk Zevalin som konsoliderende behandling etter induksjon av førstelinjeremisjon, og fra oppfølgingsdata etter markedsføring.

De hyppigste observerte bivirkningene hos pasienter som får Zevalin etter forutgående behandling med rituximab, er trombocytopeni, leukocytopeni, nøytropeni, anemi, infeksjoner, feber, kvalme, asteni, rigor, petekkier og fatigue.

De mest alvorlige bivirkningene hos pasienter som får Zevalin etter forutgående behandling med rituximab, er:

- Alvorlige og langvarige cytopenier (se også ”Advarsler og forsiktighetsregler”)
- Infeksjoner
- Blødninger med trombocytopeni
- Alvorlige mukokutane reaksjon (se også ”Advarsler og forsiktighetsregler”)
- Myelodysplastisk syndrom / akutt myeloid leukemi

Fatal utgang har vært rapportert etter følgende alvorlige bivirkninger. Disse rapportene stammer opprinnelig fra enten kliniske studier eller fra erfaringer etter markedsføring.

- Infeksjon
- Sepsis
- Pneumoni
- Myelodysplastisk syndrom / akutt myeloid leukemi
- Anemi
- Pancytopeni
- Blødning samtidig med trombocytopeni
- Intrakraniell blødning samtidig med trombocytopeni
- Mukokutan reaksjon, inkludert Stevens-Johnson syndrom

Hyppighet av bivirkninger som antas å ha en mulig sammenheng med Zevalin etter forutgående behandling med rituksimab, er presentert i tabellen nedenfor. Disse bivirkningene er basert på data fra 349 pasienter med residiverende eller refraktær, lavgradig, follikulær eller transformert B-celle non-Hodgkins lymfom fra fem kliniske studier. I tillegg er bivirkningene som er merket med ** observert i en studie med 204 pasienter som fikk Zevalin som konsoliderende behandling etter induksjon av førstelinjeremisjon. Bivirkninger kun identifisert etter markedsføring, og hvor hyppighet ikke kunne estimeres, er listet under ”ikke kjent”.

Bivirkningene listet nedenfor er klassifisert etter hyppighet og systemorganklasse (MedDRA).

Hyppigheten grupperes etter følgende definisjon:

(svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$, sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$, svært sjeldne $< 1/10\ 000$)

Innen hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Zevalin etter forutgående behandling med rituksimab.

Systemorgan-klasse (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon*	Sepsis *, pneumoni *, infeksjon i urinrøret, oral kandidiasis			
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Tumorsmerte, myelodysplastisk syndrom / akutt myeloid leukemi*, **		Meningiom	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni, leukocytopeni, nøytropeni, anemi*	Febril nøytropeni, pancytopeni*, lymfocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhets- reaksjon			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi			
Psykiatriske lidelser		Angst, insomni			
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet, hodepine			
Hjertesykdommer			Takykardi		
Karsykdommer	Petekkier*	Blødninger samtidig med trombocytopeni *, hypertensjon**, hypotensjon**		Intrakraniale blødninger samtidig med trombocytopeni *	

Systemorgan-klasse (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, rhinitt			
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast, abdominale smerter, diaré, dyspepsi, irritert hals, forstoppelse			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Amenoré**			
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, pruritus			Mukokutan reaksjon, (inkludert Stevens-Johnson-syndrom)*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, myalgi, ryggsmarter, nakkesmerter			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, pyreksi, rigor, fatigue**	Smerte, influensalignende symptomer, uvelhet, perifert ødem, økt svetting			Ekstravasasjon med reaksjon på infusjonsstedet, Skade på lymfomomliggende vev og komplikasjoner på grunn av hevelse
* dødelig utfall er observert ** observert i en studie med 204 pasienter som fikk Zevalin som konsoliderende behandling etter induksjon av førstelinjeremisjon.					

Det mest passende MedDRA-begrepet brukes for å beskrive en viss reaksjon og dens synonymer og beslektede tilstander.

- Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Hematologisk toksisitet er doseavhengig og har vært rapportert som svært vanlig i kliniske studier (se også pkt. ”Advarsler og forsiktighetsregler”).
Mediantiden til trombocyt- og granulocyttnadirer var rundt 60 dager etter behandlingsstart. I kliniske studier med indikasjonen residiverende og refraktær NHL, ble det rapportert om trombocytopeni av grad 3 eller 4 med mediantider til restitusjon på 13 og 21 dager, og nøydropeni av grad 3 eller 4 med mediantider til restitusjon på 8 og 14 dager. Etter administrering av Zevalin

som konsoliderende behandling etter induksjon av førstelinjeremisjon var mediantider til restitusjon på 20 og 35 dager for trombocytopeni av grad 3 eller 4 og 20 og 28 dager for nøytropeni av grad 3 eller 4.

- Infeksiøse og parasittære sykdommer
 - Data fra 349 pasienter med residiverende eller refraktær, lavgradig, follikulær eller transformert non-Hodgkins lymfom fra fem kliniske studier:
Pasienter utviklet svært ofte infeksjoner i løpet av de første 13 ukene etter behandlingsstart med Zevalin. Infeksjoner av grad 3 og 4 ble ofte rapportert. Under oppfølging var infeksjoner vanlige. Av disse var grad 3 vanlige og grad 4 mindre vanlige.
 - Data fra 204 pasienter som fikk Zevalin som konsoliderende behandling etter induksjon av førstelinjeremisjon:
Infeksjoner var svært vanlige.

Infeksjonene kan være forårsaket av bakterier, sopp, virus inkludert reaktivert av latent virus.

- Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
Det er registrert rapporter om ekstravasasjon med påfølgende reaksjon på infusjonsstedet f.eks. dermatitt på infusjonsstedet, hudavskalling på infusjonsstedet, og sår på infusjonsstedet. Stråling med Zevalin kan gi skade på lymfomomliggende vev og komplikasjoner på grunn av hevelser.
- Forstyrrelser i immunsystemet
Data fra 349 pasienter med residiverende eller refraktær, lavgradig, follikulær eller transformert non-Hodgkins lymfom fra fem kliniske studier:
Overfølsomhetsreaksjoner etter administrering av Zevalin er vanlige. Alvorlige (grad 3/4) overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi forekommer hos færre enn 1 % av pasientene (se også pkt. ”Advarsler og forsiktighetsregler”).
- Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)
 - Sekundær malignitet

Refraktær eller residiverende NHL:

Myelodysplastisk syndrom (MDS)/ akutt myeloid leukemi (AML) er rapportert hos elleve av 211 pasienter med residiverende eller refraktær NHL henvist til behandling med Zevalin i fire studier.

Konsoliderende behandling:

I en studie som undersøkte effekten og sikkerheten ved konsoliderende behandling med Zevalin hos pasienter med avansert follikulært lymfom som responderte på kjemoterapi som førstelinjebehandling (studie 4, pkt. 5.1), var det basert på den endelige analysen etter ca. 7,5 år for de 204 pasientene som fikk Y-90 Zevalin etter førstelinjebehandling med kjemoterapi, 26 (12,7 %) pasienter i Zevalin-armen som utviklet en sekundær primær malignitet sammenlignet med 14 (6,8 %) av pasientene i kontrollarmen. Syv pasienter (3,4 %, 7/204) fikk diagnosen MDS/AML etter å ha fått Zevalin, sammenlignet med én pasient (0,5 %, 1/205) i kontrollarmen, med en median oppfølgingstid på 7,3 år. Dødsfall som følge av sekundær primær malignitet omfattet 8 (3,9 %) pasienter i Zevalin-armen og 3 (1,5 %) pasienter i kontrollarmen. Dødsfall som følge av MDS/AML omfattet 5 (2,5 %) pasienter i Zevalin-armen og ingen pasienter i kontrollarmen.

Risiko for å utvikle sekundær myelodysplasi eller leukemi etter behandling med alkylerende midler er velkjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I kliniske studier har det vært gitt doser opp til 19,2 MBq/kg Zevalin. Forventet hematologisk toksisitet av grad 3 eller 4 ble observert. Pasienter frisknet til fra disse toksisitetstegnene, og overdosene ble ikke forbundet med alvorlig eller dødelig utfall.

Det finnes ingen kjent spesifikk motgift for overdosering av [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin. Behandlingen består av seponering av Zevalin og støttende behandling, som kan omfatte vekstfaktorer. Hvis tilgjengelig, bør autolog stamcellestøtte administreres for behandling av hematologisk toksisitet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Ulike terapeutiske radiofarmasøytika
ATC-kode: VIOXX02

Virkningsmekanisme

Ibritumomabtiuksetan er et rekombinant murint IgG₁-kappa monoklonalt antistoff som er spesifikt for B-celleantigenet CD20. Ibritumomabtiuksetan binder seg til CD20-antigenet som finnes på overflaten til maligne og normale B-lymfocytter. Under B-cellemodningen uttrykkes CD20 først i den midtre fasen til B-lymfoblasten (pre-B-celle), og går så tapt under siste fase av B-cellemodningen til plasmaceller. Antigenet verken skilles fra celleoverflaten eller internaliseres ved antistoffbinding.

[⁹⁰Y]-radiomerket ibritumomabtiuksetan bindes spesifikt til B-celler som uttrykker CD20, inkludert maligne celler. Isotopen yttrium-90 er en ren β-emitter, og har en midlere banelengde på omtrent 5 mm. Dette resulterer i evne til å drepe både målceller og nærliggende celler.

Det konjugerte antistoffet har en tilsynelatende affinitetskoeffisient for CD20-antigenet på omtrent 17 nM. Bindingsmønsteret er svært spesifikt, uten kryssreaktivitet til andre leukocytter eller andre typer humant vev.

Forutgående behandling med rituksimab er nødvendig for å fjerne sirkulerende B-celler slik at ibritumomabtiuksetan[⁹⁰Y] kan bestråle lymfom B-celler mer spesifikt. Rituksimab administreres i redusert dose sammenlignet med godkjent monoterapi.

Farmakodynamiske effekter

Behandling med [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin fører også til depleksjon av normale CD20+ B-celler. Farmakodynamisk analyse viste at dette var en midlertidig effekt. Gjenoppbyggingen av normale B-celler begynte innen 6 måneder, og mediane B-celletall var innenfor normalområdet innen 9 måneder etter behandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt ved Zevalin-behandlingsregime ble evaluert i to multisenterstudier som inkluderte til sammen 197 personer. Zevalin-behandlingen ble administrert i to trinn (se pkt. 4.2). Effekt og sikkerhet til forskjellige Zevalin-behandlingsregimer med redusert dose ibritumomabtiuksetan[⁹⁰Y] ble ytterligere definert i en tredje studie som inkluderte til sammen 30 pasienter med mild trombocytopeni (trombocytall 100 000 til 149 000 celler/mm³).

Studie 1 var en enarmet studie med 54 pasienter med residiverende follikulært lymfom refraktært for rituksimabbehandling. Pasientene ble ansett refraktære hvis siste tidligere behandling med rituksimab ikke førte til fullstendig eller delvis respons, eller hvis tiden før progresjon av sykdommen (TTP – Time To disease Progression) var < 6 måneder. Primært effektmål for studien var samlet responsrate (ORR – Overall Response Rate) etter IWRC-kriteriene (International Workshop Response Criteria). Sekundære effektmål omfattet tid før progresjon av sykdom (TTP) og responsvarighet (DR – Duration of Response). I en sekundær analyse som sammenlignet objektiv respons på Zevalin-behandlingen med den respons som ble observert ved siste behandling med rituksimab, var median responsvarighet etter Zevalin-behandlingen 6 kontra 4 måneder. Tabell 1 oppsummerer effektdataene fra denne studien.

Studie 2 var en randomisert, kontrollert multisenterstudie som sammenlignet behandlingsregimet for Zevalin med behandling med rituksimab. Studien ble utført med 143 rituksimabnaive pasienter med residiverende eller refraktært lavgradig eller follikulært non-Hodgkins lymfom (NHL), eller transformert B-celle-NHL. Totalt 73 pasienter fikk Zevalin-behandling mens 70 pasienter fikk behandling med rituksimab gitt som fire ukentlige intravenøse infusjoner à 375 mg/m². Primært effektmål for studien var å fastslå ORR ved hjelp av IWRC (se tabell 1). ORR var signifikant høyere (80 % kontra 56 %, p = 0,002) for pasientene som ble behandlet med Zevalin. De sekundære målene, responsvarighet og tid før progresjon av sykdom, var ikke signifikant forskjellige for de to behandlingsregimene.

Tabell 2
Oppsummering av effektdata hos pasienter med residiverende / refraktært lavgradig eller follikulært non-Hodgkins lymfom (NHL), eller transformert B-celle-NHL.

	Studie 1	Studie 2	
	Zevalin, behandlings-regime N = 54	Zevalin, behandlings-regime N = 73	Rituksimab N = 70
Samlet responsrate (%)	74	80	56
Komplett responsrate (%)	15	30	16
CRu-rate ² (%)	0	4	4
Median DR ^{3,4} (måneder) [Område ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
Median TTP ^{3,6} (måneder) [Område ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]

¹IWRC: International Workshop Response Criteria

²CRu: Unconfirmed Complete Response (ubekreftet komplett respons)

³Estimert for observert område.

⁴Responsvarighet: intervall fra responsstart til progresjon av sykdom.

⁵“+” antyder en vedvarende respons.

⁶Tid før progresjon av sykdom: intervall fra første infusjon til progresjon av sykdom.

Studie 3 var en enarmet studie med 30 pasienter med residiverende eller refraktær lavgradig, follikulær eller transformert B-Celle-NHL med mild trombocytopeni (trombocytall 100.000 til 149.000 celler/mm³). Pasienter hvor ≥ 25 % av beinmargen var involvert i lymfomet og/eller pasienter med svekket beinmargsreserve var ekskludert fra studien. Pasientene ble ansett å ha svekket beinmargsreserve hvis noe av følgende forelå: tidligere myeloablativ behandling med stamcellestøtte, tidligere ekstern strålebehandling på > 25 % av aktiv marg, trombocytall < 100 000 celler/mm³ eller nøytrofiltall < 1500 celler/mm³. I denne studien ble et modifisert Zevalin-regime med lavere [⁹⁰Y]-Zevalin-aktivitet per kroppsvektkilo (11 MBq/kg) benyttet. Objektiv, varig klinisk respons ble

observert [67 % ORR (95 % CI: 48-85 %), 11,8 måneders median DR (område 4-17 måneder)] og førte til en høyere forekomst av hematologisk toksisitet (se pkt. 4.8) enn i studie 1 og 2.

Studie 4 undersøkte effekten og sikkerheten ved konsoliderende behandling med Zevalin hos pasienter med avansert follikulært lymfom og som responderte på kjemoterapi som førstelinjebehandling. De viktigste inklusjonskriteriene var: CD20+ follikulært lymfom av grad 1 eller 2; stadium 3 eller 4 ved diagnose; normalt antall perifere blodceller; <25 % av beinmargen er infiltrert; alder \geq 18 år; og komplett respons (CR/Cru) eller delvis respons (PR) etter førstelinjebehandling med kjemoterapi fastslått ved klinisk undersøkelse, CT og beinmargsbiopsi. Etter fullført induksjonsterapi ble pasientene randomisert til å få enten Zevalin (250 mg/m² rituksimab på dag -7 og dag 0 etterfulgt av Zevalin 15 MBq/kg kroppsvekt; på dag 0; maksimaldose 1200MBq; [n=208]) eller ingen ytterligere behandling (kontrollgruppe; n=206). Induksjonsterapien inkluderte CVP n=106, CHOP (-lik) n=188, fludarabinkombinasjoner n=22, klorambucil n=39 og kombinasjoner med rituksimab-kjemoterapi n=59. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) ble beregnet etter en median oppfølgingstid på 2,9 år. PFS økte fra 13,5 måneder (kontrollgruppen) til 37 måneder (Zevalin; p<0,0001; HR 0,465). For pasientundergrupper i PR eller i CR etter induksjon var median PFS henholdsvis 6,3 mot 29,7 måneder (p<0,0001; HR 0,304) og 29,9 mot 54,6 måneder (p=0,015; HR 0,613). Etter konsoliderende behandling med Zevalin gikk 77 % av pasientene i PR over i CR etter induksjonsterapi. Pasienter som fikk endret responsstatus fra PR til CR, hadde en signifikant lenger median progresjonsfri overlevelse (986 dager) sammenlignet med pasienter som forble i PR (median progresjonsfri overlevelse på 460 dager, p=0,0004). Til sammen var 87 % av pasientene i CR(u); 76 % i CR og 11 % i CRu.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos pasienter som fikk intravenøse infusjoner med 250 mg/m² rituksimab etterfulgt av intravenøse injeksjoner med 15 MBq/kg [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin, var median effektiv halveringstid av ibritumomabtiuksetan [⁹⁰Y] i serum 28 timer.

Fordi ⁹⁰Y danner et stabilt kompleks med ibritumomabtiuksetan, følger fordelingen av radiomerkingen fordelingen av antistoff. Stråling fra avgitte betapartikler fra ⁹⁰Y forekommer i en radius på 5 mm rundt isotopen.

I kliniske studier resulterte [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin etter forutgående behandling med rituksimab i en signifikant stråledose mot testiklene. Stråledosen mot ovariene er ikke kjent. Det er en potensiell risiko for at [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin etter forutgående behandling med rituksimab, kan forårsake toksiske effekter på mannlige og kvinnelige gonader (se pkt. 4.4 og 4.6)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data viser ingen spesiell risiko for mennesker basert på studier av enkel- og gjentatt dosetoksitet.

Beregningene av human strålingsdose gjort på grunnlag av biofordelingsstudier hos mus med [⁹⁰Y]- eller [¹¹¹In]-radiomerket ibritumomabtiuksetan antydte akseptabel stråling for normalt humant vev med begrensede nivåer av skjelett- og beinmargstråling. Tiuksetan-chelatet danner et stabilt kompleks med radioisotopene yttrium-90 og indium-111, og nedbryting på grunn av radiolyse forventes å være begrenset.

Studier av enkel- og gjentatt dosetoksitet av den ikke-radioaktive forbindelsen hos cynomolgus-aper antydte ingen andre risikoer enn den forventede B-celledbrytingen som oppstår ved bruk av ibritumomabtiuksetan alene eller sammen med rituksimab.

Studier av reproduksjons- og utviklingstoksitet er ikke utført.

Studier av mutagent og karsinogent potensiale er ikke utført for Zevalin. På grunn av eksponering for ioniserende stråling fra den radiomerkede substansen, må en viss risiko for mutagene og karsinogene effekter tas hensyn til.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hetteglass med ibritumomabtiuksetan:

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

Hetteglass med natriumacetat:

Natriumacetat
Vann til injeksjonsvæsker

Hetteglass med formuleringsbuffer:

Dinatriumfosfatdodekahydrat
Human albuminoppløsning
Saltsyre, fortynnet (til pH-justering)
Pentetsyre
Kaliumklorid
Kaliumdihydrogenfosfat
Natriumklorid
Natriumhydroksid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 12.

Det er ikke observert uforlikeligheter mellom Zevalin og infusjonssett.

6.3 Holdbarhet

66 måneder.

Umiddelbar bruk anbefales etter radiomerking. Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 8 timer ved 2 - 8 °C, beskyttet mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaring av radiofarmaka bør være i overensstemmelse med nasjonal forskrift for radioaktivt materiale.

Oppbevaringsbetingelser for radiomerket produkt, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Zevalin leveres som et sett for preparasjon av yttrium-90 (⁹⁰Y) radiomerket ibritumomabtiuksetan.

Zevalin inneholder 1 av følgende:

Hetteglass med ibritumomabtiuksetan: glasstype I, hetteglass med en gummipropp (teflonbelagt brombutyl) med 2 ml oppløsning.

Hetteglass med natriumacetat: glasstype I, hetteglass med en gummipropp (teflonbelagt brombutyl) med 2 ml oppløsning.

Hetteglass med formuleringsbuffer: glasstype I, hetteglass med en gummipropp (teflonbelagt brombutyl) med 10ml oppløsning.

Reaksjonshetteglass: glasstype I, hetteglass med en gummipropp (teflonbelagt brombutyl)

Pakningsstørrelse: 1 sett.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generell advarsel

Radiofarmaka må bare mottas, brukes og administreres av kvalifisert personell i tiltenkte kliniske settinger. Mottak, oppbevaring, bruk, transport og destruksjon skal være i overensstemmelse med forskrifter og/eller relevante tillatelser fra kompetent offisiell organisasjon.

Radiofarmaka skal tilberedes på en måte som tilfredsstillende både strålingssikkerhet og farmasøytiske kvalitetskrav. Det skal tas relevante aseptiske forholdsregler.

Settets innhold er kun tiltenkt bruk ved tilberedning av yttrium-90 radiomerket ibritumomabtiuksetan, og skal ikke administreres direkte til pasienten uten først å ha gjennomgått tilberedelsesprosedyren.

For instruksjoner vedrørende ex tempore tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 12.

Dersom beholdernes integritet settes på spill på noe som helst tidspunkt i løpet av tilberedelsen av dette produktet, skal det ikke brukes.

Administrasjonsprosedyrer skal utføres på en måte som begrenser risikoen for kontaminering av legemidlet og stråling av operatørene. Adekvat skjerming er påkrevd.

Settets innhold før ex tempore tilberedelse er ikke radioaktivt, men etter at Yttrium-90 er tilsatt, er adekvat skjerming av det endelige produktet nødvendig.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Kontaminert materiale skal destrueres som radioaktivt avfall via autoriserte kanaler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/03/264/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2004.

Dato for siste fornyelse: 16 januar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

11. DOSIMETRI

Yttrium-90 har en fysisk halveringstid på 64,1 timer (2,67 dager) og nedbrytes ved emisjon av høyenergiske betapartikler. Nedbrytningsproduktet er stabilt zirconium-90. Banelengden til betapartiklene (^{90}Y) fra yttrium-90 i vev er 5 mm.

Analyser av estimert absorbert strålingsdose ble utført ved bruk av kvantitativ avbildning med gamma-emitter med [^{111}In]-radiomerket Zevalin, blodprøvetaking og programvaren MIRDSE3. Avbildningsdosen av [^{111}In]-radiomerket Zevalin ble alltid gitt umiddelbart etter en infusjon med 250 mg/m² rituksimab for å fjerne perifere CD20+-celler og optimalisere biofordelingen. Etter administrering av [^{111}In]-radiomerket Zevalin, ble skanninger av hele kroppen utført ved opptil åtte tidspunkter, med bilder tatt både forfra og bakfra. Blodprøver ble også tatt ved opptil åtte tidspunkter for å beregne residenstiden for rød beinmarg.

Basert på dosimetristudier med [^{111}In]-radiomerket Zevalin ble estimert strålingsdosimetri for individuelle organer etter administrering av [^{90}Y]-radiomerket Zevalin ved aktivitet på 15 MBq og 11 MBq beregnet i henhold til Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) (Tabell 3). Estimerte absorberte strålingsdoser for normale organer lå betydelig under aksepterte øvre sikkerhetsgrenser. Individuelle pasientdosimetriresultater var ikke forutsigbare for [^{90}Y]-radiomerket Zevalin-toksisitet.

Tabell 3.
Estimerte absorberte strålingsdoser fra [^{90}Y]-Zevalin

Organ	[^{90}Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Median	Område
Milt ¹	9,4	1,8 - 20,0
Lever ¹	4,8	2,9 - 8,1
Nedre tykktarmsvegg ¹	4,7	3,1 - 8,2
Øvre tykktarmsvegg ¹	3,6	2,0 - 6,7
Hjertevegg ¹	2,9	1,5 - 3,2
Lunger ¹	2,0	1,2 - 3,4
Testikler ¹	1,5	1,0 - 4,3
Tynntarm ¹	1,4	0,8 - 2,1
Rød beinmarg ²	1,3	0,6 - 1,8
Urinblærevegg ³	0,9	0,7 - 1,3
Beinoverflater ²	0,9	0,5 - 1,2
Eggstokker ³	0,4	0,3 - 0,5
Livmor ³	0,4	0,3 - 0,5
Binyrer ³	0,3	0,2 - 0,5
Hjerne ³	0,3	0,2 - 0,5
Bryster ³	0,3	0,2 - 0,5
Galleblærevegg ³	0,3	0,2 - 0,5
Muskel ³	0,3	0,2 - 0,5
Bukspyttkjertel ³	0,3	0,2 - 0,5
Hud ³	0,3	0,2 - 0,5
Abdomen ³	0,3	0,2 - 0,5
Thymus ³	0,3	0,2 - 0,5
Skjoldbruskkjertel ³	0,3	0,2 - 0,5

Tabell 3.
Estimerte absorberte strålingsdoser fra [⁹⁰Y]-Zevalin

Organ	[⁹⁰ Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Median	Område
Nyrer ¹	0,1	0,0 - 0,3
Kroppen totalt ³	0,5	0,4 - 0,7

¹ Gjelder organområde

² Gjelder sacrumområde

³ Gjelder område av kroppen

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Les grundig gjennom hele rettleidingen før du starter tilberedelsesprosedyren.

Det skal anvendes korrekt aseptisk teknikk og iverksettes egnede forholdsregler for håndtering av radioaktive materialer.

Det bør brukes vanntette hansker under tilberedelsen og under fastslåelsen av den radiokjemiske renheten til [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin.

Følg gjeldende retningsregler for beskyttelse mot stråling siden bruk av radiofarmaka fører til risiko for andre personer på grunn av ekstern stråling eller kontaminasjon fra søl av urin, oppkast og lignende.

Egenskapene til yttrium-90

- Følgende minimumskrav/-egenskaper for yttrium-90 anbefales:

Radioaktivitetskonsentrasjon ved brukstidspunkt	1,67 til 3,34 GBq/ml
Total ekstraherbar aktivitet for tilførsel ved brukstidspunkt	≥ 1,48 GBq, tilsvarende 0,44 ml til 0,89 ml yttrium-90-oppløsning
HCl-konsentrasjon	0,035-0,045 M
Klorididentifikasjon	Positiv
Yttriumidentifikasjon	Positiv
Radiokjemisk renhet av yttrium-90-kloridoppløsningen	≥ 95 % av fritt ioniskyttium-90
Bakterielle endotoksiner	≤ 150 EU/ml
Sterilitet	Ingen vekst
Radionuklidisk renhet av strontium-90-innhold	≤ 0,74 MBq strontium-90/ 37 GBq yttrium-90
Metallurenheter Totalt metaller*	≤ 50 ppm

Individuelle metaller* ≤ 10 ppm hver

* Metallene som skal tas med, baseres på spesifikk tilvirkningsprosess. Kontroll av disse metallene kan enten oppnås gjennom prosessvalidering eller frigjøringsstest.

- Ytterligere testing som kan være nødvendig for vurdering av om isotopen kan benyttes:

Prosess-spesifikke urenheter:

Totalt organisk karbon (f.eks. organiske chelatorer)	Under kvantifiseringsgrensen*
Prosessrester (f.eks. ammoniakk, nitrat)	Under kvantifiseringsgrensen*
Totale alfa-urenheter	Under kvantifiseringsgrensen*
Totale andre beta-urenheter (ikke-strontium-90)	Under kvantifiseringsgrensen*
Totale gamma-urenheter	Under kvantifiseringsgrensen*

* Må tas med som frigjøringsstest eller kontrollert ved prosessvurdering hvis over kvantifiseringsgrensen

Retningslinjer for radiomerking av Zevalin med yttrium-90:

Sterilt, pyrogenfritt yttrium-90-klorid av kvaliteten angitt ovenfor må brukes ved tilberedningen av [⁹⁰Y]- radiomerket Zevalin.

Før radiomerkingen må kjøleskapskalde Zevalin-preparasjonssett oppnå romtemperatur (25 °C).

Bruk egnet spritserviett og rens gummiproppene på alle hetteglass fra de kalde settene samt på hetteglasset med yttrium-90-klorid for så å la dem lufttørke.

Plassér reaksjonshetteglasset fra det kalde reaksjonssettet i egnet skjermet beholder (plast innkapslet i bly).

Trinn 1: Overfør natriumacetatopløsningen til reaksjonshetteglasset

Bruk en 1 ml steril sprøyte og overfør natriumacetatopløsningen til reaksjonshetteglasset. Volumet natriumacetatopløsning som skal tilsettes, tilsvarer 1,2 ganger volumet av yttrium-90-klorid som skal overføres i trinn 2.

Trinn 2: Overfør yttrium-90-klorid til reaksjonshetteglasset

Bruk aseptisk metode og overfør 1500 MBq yttrium-90-klorid med en 1 ml steril sprøyte til reaksjonshetteglasset med natriumacetatopløsningen som ble overført i trinn 1. Bland fullstendig ved å dekke hele den innvendige overflaten til reaksjonshetteglasset. Bland ved å rulle beholderen. Unngå skumdannelse eller risting av løsningen.

Trinn 3: Overfør ibritumomabtiuksetan-løsning til reaksjonshetteglasset

Bruk en 2-3 ml steril sprøyte og overfør 1,3 ml ibritumomabtiuksetan-løsning til reaksjonshetteglasset. Bland fullstendig ved å dekke hele den innvendige overflaten til reaksjonshetteglasset. Bland ved inversjon ved å rulle beholderen. Unngå skumdannelse eller risting av løsningen.

Inkuber yttrium-90-klorid/acetat/ibritumomabtiuksetanopløsningen ved romtemperatur i fem minutter. Lengre merkingstider enn seks minutter, eller kortere enn fire minutter, fører til utilstrekkelig inkorporering av radiomerkingen.

Trinn 4: Tilsett formuleringsbuffer til reaksjonshetteglasset

Bruk en 10 ml sprøyte med stor kanyle (18-20 G), og trekk opp tilstrekkelig formuleringsbuffer slik at det kombinerte totale volumet blir 10 ml.

Etter en 5-minutters inkubasjonsperiode trekk opp fra reaksjonshetteglasset det samme volumet med luft som du skal tilsette i form av formuleringsbuffer for å normalisere trykket. Umiddelbart deretter tilsett formuleringsbufferen forsiktig ned langs siden på reaksjonshetteglasset slik at inkubasjonen avsluttes. Blandingen må ikke skumme, ristes eller røres.

Trinn 5: Analysér den [⁹⁰Y]-merkede Zevalin-løsningen for spesifikk radioaktivitet

Den radiokjemiske renheten av det radiomerkede preparatet gjelder så lenge inkorporert yttrium-90 i det monoklonale antistoffet er over 95 %.

Før administrering til pasient må prosent inkorporert radiomerking av tilberedt [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin kontrolleres etter fremgangsmåten nedenfor.

OBS: Pasientdosen må ikke overstige 1200 MBq.

Instruksjoner for bestemmelse av prosentandelen inkorporert radiomerking.

Analysen av inkorporert radiomerking for radiokjemisk renhet utføres ved hjelp av tynnsjikt-kromatografi (Instant Thin Layer Chromatography (ITLC)) og utføres ved bruk av metoden beskrevet nedenfor.

Nødvendig materiale som ikke leveres i Zevalin-preparasjonssettet:

- Tynnsjikt-kammer for kromatografi
- Mobil fase: 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning, uten bakteriostatisk effekt
- ITLC-plater (f.eks. ITLC TEC-kontrollkromatografiplater, Biodex, Shirley, New York, USA, artikkelnr. 150-772 eller tilsvarende, mål: ca. 0,5-1 cm x 6 cm)
- Scintillasjonshetteglass
- Flytende scintillasjonscocktail (LSC-cocktail) (f.eks. Ultima Gold, katalognr. 6013329, Packard Instruments, USA eller tilsvarende)

Målemetode:

- 1.) Tilsett ca. 0,8 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til tynnsjikt-kammeret. Pass på at væsken ikke berører 1,4 cm-appliseringspunkt-merket på ITCL-platen.
- 2.) Bruk en insulinsprøyte på 1 ml, med 25-26 G kanyle, og plassér en hengende dråpe (7-10 µl) med [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin ved appliseringspunktet på ITLC-platen. Applisér på én plate av gangen. Kjør tre ITLC-plater. Det kan være nødvendig å foreta en fortykning (1:100) før applisering av [⁹⁰Y]-radiomerket Zevalin på ITLC-platene.
- 3.) Plassér ITLC-platen i fremkallingskammeret og la væskefronten vandre forbi 5,4 cm-merket.
- 4.) Fjern ITLC-platen og del den i to langs skjærelinjen ved 3,5 cm. Plassér hver halvdel i separate scintillasjonsrør og tilsett 5 ml LSC-cocktail (f.eks. Ultima Gold, katalognr. 6013329, Packard Instruments, USA eller tilsvarende). Tell hvert rør i en betateller eller annen egnet teller i ett minutt (CPM). Registrer nettotellingene, korrigert for bakgrunnsemisjon.
- 5.) Beregn gjennomsnittlig radiokjemisk renhet (RCP) som følger:

6.) Gjennomsnittsnitts-% RCP =
$$\frac{\text{netto CPM nedre halvdel}}{\text{netto CPM øvre halvdel} + \text{netto CPM nedre halvdel}} \times 100$$

7.) Hvis gjennomsnittlig radiokjemisk renhet er under 95 %, skal ikke preparatet administreres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å gjennomføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning slik det er beskrevet i legemiddelovervåkingsplanen, i henhold til versjon 1.1 av Risikohåndteringsplanen (RMP) presentert i Modul 1.8.2 i søknaden om markedsføringstillatelse og eventuelle påfølgende oppdateringer av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zevalin 1,6 mg/ml
preparasjonssett til radioaktive legemidler til infusjon
ibritumomabtiuksetan [⁹⁰Y]

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 3,2 mg ibritumomabtiuksetan* som fortynnes i 2 ml oppløsning (1,6 ml per ml).

*rekombinant murint IgG₁ monoklonalt antistoff produsert ved DNA-teknologi i en eggstokkcellelinje fra kinesisk hamster (CHO) og konjugert til chelateringsstoffet MX-DTPA.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hetteglass med ibritumomabtiuksetan:

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

Hetteglass med natriumacetat:

Natriumacetat
Vann til injeksjonsvæsker

Hetteglass med formuleringsbuffer

Human albuminoppløsning
Natriumklorid
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Natriumhydroksid
Kaliumdihydrogenfosfat
Kaliumklorid
Pentetsyre
Saltsyre, fortynnet
Vann til injeksjonsvæsker

Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Preparasjonssett til radioaktive legemidler til infusjon.

Ett hetteglass med ibritumomabtiuksetan.

2 ml natriumacetatoppløsning

10 ml formuleringsbuffer

Tomt reaksjonshetteglass (10 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Må kun gis av autorisert personell.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Umiddelbar bruk anbefales etter radiomerking. Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 8 timer ved 2 - 8 °C, beskyttet mot lys.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglassene i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
Kontaminert materiale skal destrueres som radioaktivt avfall via autoriserte kanaler.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/03/264/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED IBRITUMOMABTIUKSETAN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zevalin 1,6 mg/ml preparasjonssett til radioaktive legemidler
ibritumomabtiuksetanoppløsning
Til intravenøs infusjon etter tilbereding.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3,2 mg/2 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS MED NATRIUMACETAT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zevalin 1,6 mg/ml preparasjonssett til radioaktive legemidler
Natriumacetatoppløsning
Til intravenøs infusjon etter tilbereding.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED FORMULERINGSBUFFEROPPLØSNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zevalin 1,6 mg/ml preparasjonssett til radioaktive legemidler
Formuleringsbufferoppløsning
Til intravenøs infusjon etter tilbereding.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

REAKSJONSHETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zevalin 1,6 mg/ml preparasjonssett til radioaktive legemidler
Reaksjonshetteglass
Til intravenøs infusjon etter tilbereding.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Tomt

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Zevalin 1,6 mg/ml preparasjonssett til radioaktive legemidler til infusjon ibritumomabtiuksetan [⁹⁰Y]

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før dette legemidlet blir gitt til deg. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zevalin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Zevalin
3. Hvordan du bruker Zevalin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zevalin
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. HVA ZEVALIN ER OG HVA DET BRUKES MOT

Dette legemidlet er et radiofarmaka kun til terapeutisk bruk.

Zevalin er et preparasjonssett for virkestoffet ibritumomabtiuksetan [⁹⁰Y], et monoklonalt antistoff merket med det radioaktive stoffet yttrium 90 (⁹⁰Y). Zevalin binder seg til et protein (CD20) på overflaten av visse typer hvite blodceller (B-celler) og dreper dem ved stråling.

Zevalin brukes i behandling av pasienter med non-Hodgkins lymfom (NHL) med visse undergrupper av B-celler (CD20+ lite smertefull eller endret B-celle NHL). Brukes dersom tidligere behandling med rituksimab, et monoklonalt stoff, ikke har virket, eller har sluttet å virke (residiverende eller refraktær sykdom).

Zevalin brukes også hos tidligere ubehandlede pasienter med såkalt follikulær lymfom. Brukes som **konsoliderende** behandling (tilleggsbehandling) for å forbedre reduseringen av antall lymfocytter (remisjon) som oppnås med opprinnelig cellegiftbehandling.

Bruk av Zevalin medfører eksponering for små mengder radioaktivitet. Din lege og nukleærmedisinlegen har vurdert det slik at den kliniske effekten du vil få av radiofarmakaprosedyren oppveier risikoen ved stråling.

2. HVA DU MÅ VITE FØR DU FÅR ZEVALIN

Du skal ikke få Zevalin:

- dersom du er **allergisk** (overfølsom) overfor noen av følgende stoffer:
 - ibritumomabtiuksetan, yttriumklorid, eller noen av de andre innholdsstoffene i Zevalin (listet opp i avsnitt 6. "Sammensetning av Zevalin")
 - rituksimab eller andre murinavledete proteiner
- hvis du er gravid eller ammer (se også punktet "Graviditet og amming").

Vis forsiktighet ved bruk av Zevalin

I følgende tilfeller er ikke Zevalin anbefalt da sikkerhet og effekt ikke er klarlagt:

- **Mer enn 25 %** av beinmargen inneholder ondartede, unormale celler.
- **Hvis du tidligere har fått ekstern strålebehandling** (en type strålebehandling) på mer enn 25 % av beinmargen.
- **Hvis du får Zevalin alene og antall blodplater er færre enn 100 000/mm³**
- **Hvis antall blodplater er færre enn 150 000/mm³ etter cellegiftbehandling**
- **Hvis antall hvite blodceller er færre enn 1500/mm³**
- **Hvis du tidligere har fått beinmargstransplantasjon eller stamcellestøtte.**

Dersom du tidligere er behandlet med andre proteiner (spesielt musederiverte) før Zevalinbehandling, kan det være mer sannsynlig at du får en allergisk reaksjon. Det kan derfor være nødvendig at du testes for spesielle antistoffer.

Zevalin er heller ikke anbefalt til pasienter med non-Hodgkins lymfom i hjernen og/eller ryggmargen da kliniske studier ikke omfatter disse pasientene.

Barn

Zevalin er ikke anbefalt til barn under 18 år da sikkerhet og effekt ikke er klarlagt.

Eldre pasienter

Det er begrensede data tilgjengelige hos eldre (fra og med 65 år). Det er ikke sett betydelige forskjeller på sikkerhet og effekt mellom disse og yngre pasienter.

Andre legemidler og Zevalin

Rådfør deg alltid med lege eller apotek dersom du bruker, eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Især vil legen din avbryte behandling med vekstfaktorer, som f.eks. filgrastim i en periode på tre uker før du får Zevalin og inntil to uker etter behandling med Zevalin er avsluttet.

Dersom du får Zevalin innen 4 måneder etter cellegiftbehandling med virkestoffet fludarabin, kan du ha en høyere risiko for å få redusert antall blodceller.

Vennligst informer legen din om at du får behandling med Zevalin dersom du skal vaksineres.

Graviditet og amming

Zevalin skal ikke brukes under graviditet. Legen din vil ta en test for å utelukke graviditet før du starter behandlingen. Kvinner og menn i fruktbar alder må benytte sikker prevensjon under behandling med Zevalin og inntil ett år etter avsluttet behandling. Det er en potensiell risiko for at stråling med Zevalin kan skade dine eggstokker og testikler. Vennligst rådfør deg med lege om hvordan dette kan påvirke deg, spesielt dersom du planlegger å få barn.

Kvinner må ikke amme under behandling og inntil 12 måneder etter behandlingen er avsluttet.

Kjøring og bruk av maskiner

Zevalin kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, da svimmelhet er en vanlig bivirkning. Utvis forsiktighet inntil du er sikker på at du ikke er påvirket.

Zevalin inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder inntil 28 mg natrium per dose, avhengig av den radioaktive konsentrasjonen. Dette må tas i betraktning for pasienter på kontrollert natriumdiett.

3. HVORDAN DU FÅR ZEVALIN

Det er strenge lover for bruk, håndtering og destruksjon av radiofarmaka. Zevalin kommer kun til å bli brukt i spesielle, kontrollerte områder. Dette produktet kommer kun til å bli håndtert og gitt til deg av personer som har fått opplæring og er kvalifiserte til å bruke det på en sikker måte. Disse personene kommer til å utvise spesiell forsiktighet med hensyn til sikker bruk av dette produktet, og vil holde deg oppdatert om sine handlinger.

Dosen med Zevalin avhenger av kroppsvekten din, blodplatetellinger og hva Zevalin brukes til behandling av (indikasjon). Maksimal dose må ikke overskride 1200 MBq (megabecquerel, måleenhet for radioaktivitet).

Zevalin brukes sammen med et annet legemiddel som inneholder virkestoffet rituksimab.

Du vil totalt få 3 infusjoner i løpet av to besøk på medisinsk enhet med 7 til 9 dagers mellomrom.

- På dag 1 vil du få én rituksimabinfusjon
- På dag 7, 8 eller 9) vil du få én rituksimabinfusjon og deretter én Zevalininfusjon kort tid etter (innen 4 timer).

Den anbefalte dosen er:

Til konsoliderende behandling hos pasienter med follikulært lymfom

- Vanlig dose er 15 MBq/kg kroppsvekt.

Til behandling av pasienter med non-Hodgkins lymfom (residiverende eller refraktær sykdom) som ikke responderer på rituksimab

- Vanlig dose er 11 eller 15 MBq per kg kroppsvekt avhengig av ditt antall blodplater.

Tilbereding av Zevalin

Zevalin skal ikke brukes direkte men tilberedes av helsepersonell før bruk. Med preparasjonssettet kobles antistoffet ibritumomabtiuksetan til den radioaktive isotopen yttrium ⁹⁰Y (radiomerket).

Hvordan Zevalin blir gitt

Zevalin gis ved intravenøs infusjon (drypp i en blodåre), vanligvis over en periode på 10 minutter.

Etter at du har fått Zevalin

Mengde stråling kroppen din blir utsatt for under behandling med Zevalin, er mindre enn den ville vært ved strålebehandling. Mesteparten av radioaktiviteten vil brytes ned i kroppen, men en liten del vil skilles ut via urinen. Du skal derfor vaske hendene spesielt grundig etter urinering i én uke etter Zevalininfusjonen.

Etter behandling vil legen din ta regelmessige blodprøver for å overvåke antallet blodplater og hvite blodceller. Disse er vanligvis redusert ca. to måneder etter oppstart av behandlingen.

Dersom legen ønsker å gi deg andre antistoffer etter behandling med Zevalin, vil du bli testet for spesielle antistoffer. Legen din vil informere deg dersom dette gjelder deg.

Dersom du får for mye Zevalin

Legen vil behandle deg dersom du får spesielle bivirkninger. Dette kan innebære avbryting av behandlingen, og behandling med vekstfaktorer eller stamceller.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Zevalin forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informere lege **umiddelbart** dersom du får en av følgende symptomer:

- **infeksjon:** feber, frysninger
- **blodforgiftning (sepsis):** feber og frysninger, endringer i mental status, rask puls, økt hjertefrekvens, mindre vannlating, lavt blodtrykk, sjokk, problemer med blødninger eller koagulasjon
- **lavt antall blodceller:** uvanlige blåmerker, større blødninger enn vanlig etter skade, feber
- **lungebetennelser (pneumoni):** pustebesvær
- **sjeldne reaksjoner i slimhinnene:** kan oppstå dager eller måneder etter at Zevalin og/eller rituksimab er gitt. Legen vil stanse behandlingen umiddelbart.
- **ekstravasasjon** (lekkasje til omliggende vev på infusjonsstedet): smerter, brennende følelse, stikking eller andre reaksjoner på infusjonsstedet når legemidlet gis. Legen din vil stanse infusjonen umiddelbart og gi den i en annen blodåre
- **allergiske (overfølsomhets) reaksjoner/infusjonsreaksjoner:** symptomer på allergiske reaksjoner/ infusjonsreaksjoner kan være hudreaksjoner, pustevansker, hevelser, kløe, rødming, frysninger, svimmelhet (mulige tegn til lavt blodtrykk). Avhengig av typen/alvorlighetsgrad av reaksjon vil legen bestemme om behandling skal avbrytes.

Bivirkninger merket med én stjerne (*) har ført til dødsfall i enkelte tilfeller, enten i kliniske studier eller etter markedsføring av legemidlet.

Bivirkninger merket med to stjerner (***) ble observert under konsoliderende behandling.

Svært vanlige bivirkninger: (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- redusert antall blodplater, hvite og røde blodceller (*trombocytopeni, leukocytopeni, nøytropeni, anemi*) *
- sykdomsfølelse (*kvalme*)
- svakhet, feber, frysninger (*rigor*)
- infeksjon*
- tretthet**
- røde prikker under huden (*petekkier*)**

Vanlige bivirkninger: (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- blodforgiftning (*sepsis*)*, lungebetennelse (*pneumoni*)*, urinveisinfeksjon, soppinfeksjoner i munnen f.eks. trøske (*oral candidiasis*)
- annen blodrelatert kreft (*myelodysplastisk syndrom (MDS)/ akutt myeloid leukemi (AML)*)*, **, kreftsmarter
- feber med redusert antall spesifikke hvite blodceller (*febril nøytropeni*), redusert antall av alle blodceller (*pancytopeni*)*, redusert antall lymfocytter (*lymfocytopeni*)
- allergiske (*overfølsomhets*) reaksjoner
- nedsatt appetitt (*anoreksi*)
- engste seg (*angst*), søvnproblemer (*insomni*)
- svimmelhet, hodepine
- blødninger som følge av redusert antall blodplater*
- hoste, rennende nese
- oppkast, magesmerter (*abdominale smerter*), diaré, fordøyelsesbesvær, halsirritasjon, forstoppelse
- utslett, kløe (*elveblest*)
- leddsmerter (*artralgi*), muskelsmerter (*myalgi*), ryggsmarter, nakkesmerter
- smerter, influensalignende symptomer, generell sykdomsfølelse (*malaise*), hevelser pga. væskeansamlinger i armer og bein og annet vev (*perifert ødem*), økt svetting
- høyt blodtrykk (*hypertensjon*)**
- lavt blodtrykk (*hypotensjon*)**
- uteblitt menstruasjon (*amenoré*)**

Mindre vanlige bivirkninger: (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- raske hjerteslag (*takykardi*)

Sjeldne bivirkninger: (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)

- godartet hjernesvulst (*meningiom*)
- blødninger i hodet pga. redusert antall blodplater*

Bivirkninger med ikke kjent hyppighet:

- reaksjoner i hud og slimhinner (*inkludert Stevens-Johnson syndrom*)*
- lekkasje til omkringliggende vev på infusjonsstedet (*ekstravasasjon*) som gir hudbetennelse (*dermatitt på infusjonsstedet*) og arrdannelse (*deskvamasjon på infusjonsstedet*) eller sår på infusjonsstedet
- skader på omkringliggende vev rundt svulster i lymfesystemet og komplikasjoner på grunn av hevelser

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER ZEVALIN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Zevalin etter utløpsdatoen som er angitt på esken.

Dette legemidlet skal oppbevares av helsepersonell.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaring må skje i henhold til gjeldende lokale krav for radioaktivt materiale.

Umiddelbar bruk anbefales etter radiomerking. Stabilitet ved bruk er vist i 8 timer ved 2 °C - 8 °C, beskyttet mot lys.

6. INNHOLDET I PAKNINGEN OG YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Zevalin

- Virkestoff er ibritumomabtiuksetan. Hvert hetteglass inneholder 3,2 mg ibritumomabtiuksetan i 2 ml oppløsning (1,6 mg per ml).
- Andre innholdsstoffer er:
 - *hetteglasset med ibritumomabtiuksetan*: natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker
 - *hetteglasset med natriumacetat*: natriumacetat, vann til injeksjonsvæsker
 - *hetteglasset med formuleringsbuffer*: human albuminoppløsning, natriumklorid, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumhydroksid, kaliumdihydrogenfosfat, kaliumklorid, pentetsyre, saltsyre (fortynnet) til pH-justering, vann til injeksjonsvæsker

Ferdigblandet oppløsning etter radiomerking inneholder 2,08 mg [⁹⁰Y] ibritumomabtiuksetan, totalt volum er 10 ml.

Hvordan Zevalin ser ut og innholdet i pakningen

Zevalin er et preparasjonssett til radioaktive legemidler til infusjon som inneholder:

- Ett hetteglass med ibritumomabtiuksetan med 2 ml klar, fargeløs oppløsning.
- Ett hetteglass med natriumacetat med 2 ml klar, fargeløs væske oppløsning.
- Ett hetteglass med formuleringsbuffer med 10 ml klar, gul til ravfarget oppløsning.
- Ett reaksjonshetteglass (tomt)

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for ibrutumomabtiuksetan har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

PRAC anser at informasjonen om myelodysplastisk syndrom (MDS)/ akutt myeloid leukemi (AML) i pkt. 4.8 i preparatomtalen bør klargjøres ytterligere. Det bør spesifiseres at frekvensen ”vanlig” tilskrevet denne bivirkningen, kommer fra en studie av konsoliderende behandling etter induksjon av remisjon hos tidlige ubehandlede pasienter med follikulært lymfom. Beskrivelsen av bivirkningen i samme punkt i preparatomtalen bør endres tilsvarende for å klargjøre hvilke uttalelser som gjelder hver av de to indikasjonene (konsoliderende behandling ved follikulært lymfom mot residiverende eller refraktær non-Hodgkins lymfom (NHL)). Pakningsvedlegget bør også endres tilsvarende.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ibrutumomabtiuksetan mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder ibrutumomabtiuksetan er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).