

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 gerediveerd 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.