Zevalin 1,6 mg/ml-Kit für ein radioaktives Arzneimittel zur Infusion

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Zevalin wird als Kit für die Zubereitung von mit Yttrium-90-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan angeboten.
Das Kit enthält eine Ibritumomab-Tiuxetan-Durchstechflasche, eine Natriumacetat-Durchstechflasche, eine Formulierungspuffer-Durchstechflasche sowie eine leere Reaktionsflasche.
Das Radionuklid ist nicht im Kit enthalten.
Eine Ibritumomab-Tiuxetan-Durchstechflasche enthält 3,2 mg IbritumomabTiuxetan* in 2 ml Lösung (1,6 mg pro ml). *muriner monoklonaler IgG_1-Antikörper, mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Ovarialzell-linie des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt und mit dem Chelatbildner MX-DTPA konjugiert.
Die endgültige Formulierung nach Radiomarkierung enthält 2,08 mg Ibritumomab-Tiuxetan [^{90}Y] in einem Gesamtvolumen von 10 ml.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel kann je nach Radioaktivitätskonzentration bis zu 28 mg Natrium pro Dosis enthalten. Patienten, die eine kontrollierte Natrium-Diät einhalten, müssen dies berücksichtigen.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Kit für ein radioaktives Arzneimittel zur Infusion.
Ibritumomab-Tiuxetan-Durchstechflasche: Klare, farblose Lösung.
Natriumacetat-Durchstechflasche: Klare, farblose Lösung.
Formulierungspuffer-Durchstechflasche: Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zevalin wird angewendet bei Erwachsenen.
[^{90}Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert als Konsolidierungstherapie nach Remissionsinduktion bei zuvor nicht therapierten Patienten mit follikulärem Lymphom. Der Nutzen von Zevalin nach Rituximabbehandlung in Kombination mit Chemotherapie ist nicht belegt.
[^{90}Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20- positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell- Typ.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[^{90}Y]-radiomarkiertes Zevalin darf nur von qualifiziertem Personal entgegengenommen, gehandhabt und verabreicht werden und muss gemäß den Strahlenschutzbestimmungen und den Anforderungen an die pharmazeutische Qualität hergestellt werden (nähere Einzelheiten siehe auch Abschnitte 4.4, 6.6 und 12).
Dosierung Zevalin sollte nach einer Vorbehandlung mit Rituximab angewandt werden. Bitte entnehmen Sie der Fachinformation von Rituximab ausführliche Anleitungen zu dessen Anwendung.
Das Behandlungsschema besteht aus zwei intravenösen Gaben von Rituximab und einer Gabe von [^{90}Y]-radiomarkierter Zevalin-Lösung in folgender Reihenfolge:

Tag 1: intravenöse Infusion von 250 mg/m^2 Rituximab.
Tag 7 oder 8 oder 9:

- intravenöse Infusion von 250 mg/m^2 Rituximab kurz (innerhalb von 4 Stunden) vor Verabreichung der [^{90}Y]-radiomarkierten Zevalin-Lösung.
- 10-minütige intravenöse Infusion der [^{90}Y]-radiomarkierten Zevalin-Lösung.

Wiederholte Anwendung*:* Es liegen keine Daten zur erneuten Behandlung von Patienten mit Zevalin vor.
Die empfohlene Radioaktivitätsdosis der [^{90}Y]-radiomarkierten Zevalin-Lösung beträgt:

Behandlung eines nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) vom B-Zell-Typ:

- Patienten mit ≥ 150.000 Thrombozyten/mm^3: 15 MBq/kg Körpergewicht.
- Patienten mit 100.000-150.000 Thrombozyten/mm^3: 11 MBq/kg.

Die Maximaldosis darf 1200 MBq nicht überschreiten.
Wiederholte Anwendung: Es liegen keine Daten zur erneuten Behandlung von Patienten mit [^{90}Y]-radiomarkiertem Zevalin vor.

Konsolidierungstherapie nach Remissionsinduktion bei zuvor unbehandelten Patienten mit follikulärem Lymphom:

- Patienten mit ≥ 150.000 Thrombozyten/mm^3: 15 MBq/kg bis zu einer Maximaldosis von 1200 MBq.
- Für Patienten mit weniger als 150.000 Thrombozyten pro mm^3 siehe Abschnitt 4.4. Wiederholte Anwendung: Es liegen keine Daten zur erneuten Behandlung von Patienten mit [^{90}Y]-radiomarkiertem Zevalin vor.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Zevalin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

Ältere Patienten
Zu älteren Patienten (≥ 65 Jahren) liegen begrenzte Daten vor. Es wurden keine grundsätzlichen Unterschiede im Hinblick auf die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet.
Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.
Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden nicht untersucht.
Art der Anwendung
Die [^{90}Y]-markierte Zevalin-Lösung muss wie in Abschnitt 12. beschrieben zubereitet werden.
Bevor die Lösung dem Patienten verabreicht wird, muss die prozentuale Radioinkorporation des zubereiteten [^{90}Y]-radiomarkierten Zevalin nach dem in Abschnitt 12. beschriebenen Verfahren überprüft werden.
Wenn die durchschnittliche radiochemische Reinheit unter 95% liegt, darf die Zubereitung nicht verabreicht werden.
Die zubereitete Lösung muss als langsame intravenöse Infusion über 10 Minuten gegeben werden; sie darf nicht als intravenöse Bolusinjektion verabreicht werden.
Zevalin kann bei liegender Infusion direkt appliziert werden, indem der Fluss der Infusion gestoppt und Zevalin direkt über das Infusionssystem gegeben wird. Für die Applikation muss ein 0,2- oder 0,22-µm-Filter mit niedriger Proteinbindung zwischen Patient und Infusionszugang geschaltet sein.
Nach der Infusion von Zevalin muss mit mindestens 10 ml 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml) nachgespült werden.

4.3 Gegenanzeigen
- Überempfindlichkeit gegen Ibritumomab-Tiuxetan, Yttriumchlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Rituximab oder andere murine Proteine.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Da im Zevalin-Anwendungsschema auch Rituximab vorgesehen ist, ist die Fachinformation von Rituximab ebenfalls zu beachten.
[^{90}Y]-radiomarkiertes Zevalin darf nur von qualifiziertem Personal mit entsprechender gesetzlicher Erlaubnis für die Anwendung von und den Umgang mit Radionukliden in speziell dafür vorgesehenen Einrichtungen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Entgegennahme, Zubereitung, Anwendung, Transport, Lagerung und Entsorgung unterliegen den Regelungen und/oder entsprechenden Genehmigungen/Auflagen der örtlich zuständigen Behörden.
Radioaktive Arzneimittel müssen vom Anwender so zubereitet werden, dass sowohl die Anforderungen an den Strahlenschutz als auch die pharmazeutische Qualität erfüllt werden. Dabei sind Vorkehrungen für eine aseptische Umgebung und Arbeitsweise zu treffen, die sich nach den Standards der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel richten.
Die Infusionen müssen unter engmaschiger Überwachung eines erfahrenen Arztes bei sofortiger Verfügbarkeit einer vollständigen Notfallausrüstung zur Reanimation erfolgen (Warnhinweise zum Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln siehe auch Abschnitte 4.2 und 12).
[^{90}Y]-radiomarkierte Zevalin-Lösung darf nicht an Patienten verabreicht werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit Zeichen einer lebensbedrohlichen hämatologischen Toxizität entwickeln.
Zevalin darf an unten genannte Patienten nicht verabreicht werden, da Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht belegt sind:
- Infiltration von >25% des Knochenmarks mit Lymphomzellen
- vorangegangene externe Bestrahlung von mehr als 25% des aktiven Knochenmarks
- Thrombozytenzahlen < 100.000/mm^3 (Monotherapie) bzw. < 150.000/mm^3 (Konsolidierungstherapie)
- Neutrophilenzahlen < 1.500/mm^3
- vorangegangene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation

Hämatologische Toxizität
Besondere Vorsicht ist angezeigt im Hinblick auf eine Depletion des Knochenmarks. Bei den meisten Patienten führt die Verabreichung von Zevalin (nach Vorbehandlung mit Rituximab) zu schwerer und anhaltender Zytopenie, die im Allgemeinen reversibel ist (siehe Abschnitt 4.8). Daher müssen nach der Behandlung mit Zevalin in wöchentlichen Abständen das vollständige Blutbild und die Thrombozytenzahlen überwacht werden, bis sich die Werte normalisiert haben oder solange die Überwachung klinisch angezeigt ist. Das Risiko einer hämatologischen Toxizität könnte nach vorangegangener Therapie mit Fludarabin-haltigen Regimen erhöht sein (Einzelheiten siehe Abschnitt 4.5).
Behandlung mit Wachstumsfaktoren
Patienten dürfen drei Wochen vor der Verabreichung von Zevalin und zwei Wochen nach Abschluss der Behandlung keine Behandlung mit Wachstumsfaktoren, wie z. B. G-CSF, erhalten, um die entsprechende Knochenmarkreserve richtig zu beurteilen und aufgrund der potentiellen Empfindlichkeit der sich schnell

teilenden Myeloid-Zellen gegenüber Strahlung (siehe auch Abschnitt 4.5).

Humane Anti-Maus-Antikörper

Patienten, die vor der Behandlung mit Zevalin murine Proteine erhalten haben, müssen auf humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) getestet werden. Bei Patienten, die HAMA entwickelt haben, können allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wenn sie mit Zevalin oder anderen murinen Proteinen behandelt werden.

Nach der Anwendung von Zevalin müssen die Patienten vor jeder weiteren Behandlung mit murinen Proteinen generell auf HAMA getestet werden.

Infusionsreaktionen

Während oder nach Verabreichung von Zevalin im Anschluss an eine Vorbehandlung mit Rituximab können Infusionsreaktionen auftreten. Zu den Anzeichen und Symptomen von Infusionsreaktionen können Schwindel, Husten, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Pruritus, Tachykardie, Asthenie, Pyrexie und Rigor gehören (siehe Abschnitt 4.8). Im Fall einer potenziell schwerwiegenden Infusionsreaktion ist die Behandlung sofort abzubrechen.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Verabreichung von Zevalin werden häufig beobachtet. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie treten bei < 1% der Patienten auf (siehe auch Abschnitt 4.8). Im Fall von Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Zevalin-Infusion unverzüglich zu beenden. Arzneimittel für die Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z.B. Adrenalin, Antihistaminika und Kortikosteroide, müssen für die sofortige Anwendung zur Verfügung stehen, für den Fall, dass eine allergische Reaktion während der Verabreichung von Rituximab oder Zevalin auftritt.

Schwerwiegende Schleimhautreaktionen

In Zusammenhang mit der Anwendung von Zevalin nach Vorbehandlung mit Rituximab wurde über schwerwiegende Schleimhautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, mit teilweise tödlichem Verlauf berichtet. Diese Reaktionen setzten innerhalb von Tagen bis Monaten ein. Bei Patienten, die eine schwerwiegende Schleimhautreaktion erleiden, muss die Behandlung eingestellt werden.

Empfängnisverhütung

Langzeituntersuchungen beim Tier zur Wirkung auf Fertilität und Reproduktion wurden nicht durchgeführt. Es besteht ein mögliches Risiko, dass die ionisierende Strahlung von [^{90}Y]-radiomarkiertem Zevalin toxische Wirkungen auf die weiblichen und männlichen Keimdrüsen ausüben könnte. Aufgrund der Präparateigenschaften müssen Frauen im gebärfähigen Alter ebenso wie Männer wirksame Empfängnisverhütungsmethoden während und bis zu 12 Monate nach der Behandlung mit Zevalin anwenden (siehe auch Abschnitte 4.6 und 5.2).

Immunisierung

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Immunisierung mit jeglichen Vakzinen, insbesondere viralen Lebendvakzinen, im Anschluss an die Behandlung mit Zevalin wurden bislang nicht untersucht. Aufgrund des möglichen Risikos der Entwicklung von Virusinfektionen wird die Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Patienten, die vor kurzem Zevalin erhalten haben, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Eine möglicherweise nach Behandlung mit Zevalin eingeschränkte Fähigkeit, eine primäre oder anamnestische, humorale Antwort auf beliebige Impfstoffe zu entwickeln, muss in Betracht gezogen werden.

NHL mit ZNS-Befall

Es gibt keine Daten hinsichtlich Patienten mit ZNS-Lymphom, da solche Patienten nicht in die klinischen Studien eingeschlossen waren. Die Anwendung von Zevalin bei NHL-Patienten mit ZNS-Befall wird daher nicht empfohlen.

Extravasation

Während der Injektion von Zevalin ist eine genaue Beobachtung von Anzeichen einer Extravasation erforderlich, um strahlungsbedingte Gewebeschädigungen zu vermeiden. Wenn Anzeichen oder Symptome einer Extravasation auftreten, sollte die Infusion sofort beendet und an einer anderen Vene wieder begonnen werden.

Sekundäre Malignome

Die Anwendung von Zevalin ist mit einem erhöhten Risiko für sekundäre Malignome assoziiert, darunter auch akute myeloische Leukämie (AML) und das myelodysplastische Syndrom (MDS) (siehe auch Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile

Die fertige [^{90}Y]-radiomarkierte Zevalin-Lösung enthält je nach Radioaktivitätskonzentration bis zu 28 mg Natrium pro Dosis. Patienten, die eine kontrollierte Natrium-Diät einhalten, müssen dies berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Die Patienten dürfen drei Wochen vor der Verabreichung von Zevalin und zwei Wochen nach Abschluss der Behandlung keine Behandlung mit Wachstumsfaktoren, wie z. B. G-CSF, erhalten (siehe auch Abschnitt 4.4).

In einer klinischen Studie, in der Zevalin als Konsolidierungstherapie nach vorangegangener Erstlinien-

Chemotherapie verabreicht wurde, traten bei Patienten, die Zevalin innerhalb von 4 Monaten nach einer kombinierten Chemotherapie mit Fludarabin und Mitoxantron und/oder Cyclophosphamid erhalten hatten, häufiger schwerwiegende und anhaltende Neutropenien und Thrombozytopenien auf als bei Patienten, die eine beliebige andere Chemotherapie erhalten hatten. Somit könnte ein erhöhtes Risiko für hämatologische Toxizität bestehen, wenn Zevalin kurzfristig (<4 Monate) nach einem Fludarabin-haltigen Regime angewendet wird (siehe auch Abschnitt 4.4).
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Immunisierung mit Vakzinen, insbesondere viralen Lebendvakzinen, im Anschluss an die Behandlung mit Zevalin wurde bislang nicht untersucht (siehe auch Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Reproduktion wurden mit Ibritumomab-Tiuxetan nicht durchgeführt. Da IgG bekanntermaßen plazentagängig sind, und aufgrund der signifikanten Risiken in Zusammenhang mit radioaktiver Strahlung ist Zevalin während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Vor Beginn der Behandlung muss bei Frauen eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.
Bei jeder Frau, bei der eine Regelblutung ausgeblieben ist, muss bis zum Beweis des Gegenteils von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, und eine alternative Behandlung, die nicht mit ionisierender Strahlung verbunden ist, muss in Betracht gezogen werden.
Frauen im gebärfähigen Alter und auch Männer müssen während und bis zu 12 Monate nach der Behandlung mit Zevalin eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Obwohl nicht bekannt ist, ob Ibritumomab-Tiuxetan in die Muttermilch übergeht, sind humane IgG dafür bekannt in die Muttermilch überzugehen. Deshalb müssen Frauen das Stillen beenden, da die Möglichkeit der Absorption und Immunosuppression bei dem Säugling nicht bekannt ist. Zevalin darf nur nach Vorbehandlung mit Rituximab eingesetzt werden, für das das Stillen während und bis zu 12 Monate nach Beendigung der Therapie nicht empfohlen wird (siehe auch Fachinformation von Rituximab für detailierte Anwendungsempfehlungen).

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Ermittlung der Wirkungen von Zevalin auf die männliche oder weibliche Fertilität durchgeführt. Es besteht ein mögliches Risiko, dass die ionisierende Strahlung von [^{90}Y]-radiomarkiertem Zevalin toxische Wirkungen auf die weiblichen und männlichen Keimdrüsen ausüben könnte (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass die Fertilität beeinträchtigt werden kann, und Männer gegebenenfalls eine Kryopräservation des Samens in Erwägung ziehen sollten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zevalin kann möglicherweise die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen, da über Schwindel als häufige Nebenwirkung berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung wird mit der Auslösung von Krebserkrankungen und einem Potential für die Entwicklung vererbbarer genetischer Defekte in Verbindung gebracht. Es ist in allen Fällen sicherzustellen, dass die strahlungsbedingten Risiken geringer sind als die mit der Erkrankung verbundenen Risiken.
Da Zevalin nach Vorbehandlung mit Rituximab angewendet wird (Einzelheiten siehe Abschnitt 4.2), ist die Fachinformation von Rituximab ebenfalls zu beachten.
Das Gesamtsicherheitsprofil von Zevalin nach Vorbehandlung mit Rituximab basiert auf den Daten von 349 Patienten mit rezidivierten oder refraktären niedrig malignen, follikulären oder transformierten Non-Hodgkin-Lymphomen vom B-Zell-Typ aus fünf klinischen Studien, auf den Daten aus einer Studie mit 204 Patienten, die Zevalin als Konsolidierungstherapie nach einer Erstlinien-Remissionsinduktion erhielten, sowie auf Daten aus Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung.
Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Zevalin nach einer Vorbehandlung mit Rituximab erhielten, sind Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Neutropenie, Anämie, Infektionen, Pyrexie, Übelkeit, Asthenie, Rigor, Petechien und Fatigue.
Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten, die Zevalin nach einer Vorbehandlung mit Rituximab erhielten, sind:

- Schwere und anhaltende Zytopenien (siehe auch „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)
- Infektionen
- Hämorrhagie bei Thrombozytopenie
- Schwere Schleimhautreaktionen (siehe auch „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)
- Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie

Tödliche Verläufe wurden für jede der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet. Diese Berich-

te stammen entweder aus klinischen Studien oder aus Erfahrungen nach der Markteinführung.

- Infektion
- Sepsis
- Pneumonie
- Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie
- Anämie
- Panzytopenie
- Hämorrhagie bei Thrombozytopenie
- Intrakranielle Hämorrhagie bei Thrombozytopenie
- Schleimhautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die als zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit Zevalin nach Vorbehandlung mit Rituximab stehend eingestuft wurden, sind in der unten stehenden Tabelle angegeben. Diese Nebenwirkungen basieren auf 349 Patienten mit rezidivierten oder refraktären niedrig malignen, follikulären oder transformierten Non-Hodgkin-Lymphomen vom B-Zell-Typ, die in 5 klinischen Studien untersucht wurden. Darüber hinaus wurden die mit ** gekennzeichneten Nebenwirkungen in der Studie mit 204 Patienten beobachtet, die Zevalin bei entsprechender Indikation als Konsolidierungstherapie nach einer Erstlinien-Remissionsinduktion erhalten haben. Die Nebenwirkungen, die nur während der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung ermittelt wurden und deren Häufigkeit nicht abschätzbar ist, sind unter „Nicht bekannt“ aufgeführt.

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse (MedDRA) klassifiziert.

Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß der folgenden Konvention definiert:

(sehr häufig ≥ 1/10, häufig ≥1/100 bis < 1/10, gelegentlich ≥ 1/1.000 bis <1/100; selten ≥ 1/10.000 bis <1/1.000, sehr selten < 1/10.000).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder während Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung bei mit Zevalin nach Vorbehandlung mit Rituximab behandelten Patienten berichtet wurden

Systemorganklasse (MedDRA)	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion*	Sepsis*, Pneumonie*, Harnwegsinfektion, Orale Candidiasis			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Tumorschmerzen, Myelodysplastisches Syndrom / Akute myeloide Leukämie*		Meningiom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Neutropenie, Anämie*	Febrile Neutropenie, Panzytopenie*, Lymphozytopenie			
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände, Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen			
Herzerkrankungen			Tachykardie		
Gefäßerkrankungen	Petechien**	Blutungen bei Thrombozytopenie* Hypertonie** Hypotonie**		Intrakranielle Blutung bei Thrombozytopenie*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Rhinitis			

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Rachenreizungen, Obstipation			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Amenorrhoe**			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus			Schleimhaut-reaktion (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom)*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Pyrexie, Rigor, Fatigue**	Schmerzen, grippeartige Symptome, Unwohlsein, peripheres Ödem, vermehrtes Schwitzen			Extravasation mit anschließenden Reaktionen an der Infusionsstelle, Schädigung des Gewebes in der Umgebung des Lymphoms und Komplikationen aufgrund einer Lymphom-Schwellung

* Es wurde ein tödlicher Verlauf beobachtet.
** Beobachtet in einer Studie an 204 Patienten, die Zevalin als Konsolidierungstherapie nach Erstlinien-Remissionsinduktion erhielten.

Zur Beschreibung einer bestimmten Reaktion und der damit zusammenhängenden Symptome und Beschwerden wurde jeweils der zutreffendste MedDRA-Term gewählt.

- ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***
  Eine hämatologische Toxizität wurde in klinischen Prüfungen sehr häufig beobachtet und ist dosislimitierend (siehe auch Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Die mediane Zeit bis zum Erreichen der Thrombozyten- und Granulozyten-Nadire lag bei circa 60 Tagen nach Beginn der Behandlung. In klinischen Studien mit der Indikation von rezidivierten und refraktären NHL wurde von Thrombozytopenien und Neutropenien 3. oder 4. Grades berichtet, wobei für Thrombozytopenien die mediane Zeit bis zur Erholung bei 13 bzw. 21 Tagen und für Neutropenien bei 8 bzw. 14 Tagen lag. Wurde Zevalin als Konsolidierungstherapie nach einer Erstlinien-Remissionsinduktion verabreicht, lag die mediane Zeit bis zur Erholung bei 20 bzw. 35 Tagen für Thrombozytopenien 3. bzw. 4. Grades sowie bei 20 bzw. 28 Tagen für Neutropenien 3. bzw. 4. Grades.
- ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen***

– Daten von 349 Patienten mit rezidivierten oder refraktären niedrig malignen follikulären Lymphomen oder transformierten Non-Hodgkin-Lymphomen aus fünf Studien: In den ersten 13 Wochen nach Behandlung mit Zevalin kam es bei den Patienten sehr häufig zu Infektionen. Von Infektionen 3. und 4. Grades wurde häufig berichtet. Während der Nachbeobachtungsphase traten Infektionen häufig auf. Davon waren Infektionen 3. Grades häufig, solche 4. Grades traten gelegentlich auf.
– Daten von 204 Patienten, die Zevalin als Konsolidierungstherapie nach Erstlinien-Remissionsinduktion erhielten: Infektionen wurden sehr häufig beobachtet.
  Die Infektionen können bakteriell, mykotisch oder viral sein, einschließlich einer Reaktivierung latenter Viren.

- ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

Es sind Berichte über Extravasation mit nachfolgenden Reaktionen an der Infusionsstelle wie z.B. Dermatitis, Desquamation oder Ulkusbildung eingegangen. Die mit Zevalin einhergehende Strahlung könnte eine Schädigung des Gewebes in der Umgebung des Lymphoms und Komplikationen aufgrund einer Lymphom-Schwellung verursachen.

- ***Erkrankungen des Immunsystems***
  Daten von 349 Patienten mit rezidivierten oder refraktären niedrig malignen follikulären Lymphomen oder transformierten Non-Hodgkin-Lymphomen aus fünf Studien: Überempfindlichkeitsreaktionen sind nach Verabreichung von Zevalin häufig zu beobachten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (Grad 3/4) einschließlich Anaphylaxie treten bei weniger als 1% der Patienten auf (siehe auch Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
- ***Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)***

– Sekundäre Malignome
  Bei elf von 211 einer Behandlung mit Zevalin zugewiesenen Patienten wurde über myelodysplastische Syndrome (MDS)/ akute myeloische Leukämie (AML) berichtet.

Das Risiko, eine sekundäre Myelodysplasie oder Leukämie nach der Therapie mit alkylierenden Agenzien zu entwickeln, ist allgemein bekannt. Basierend auf der nach etwa 7,5 Jahren erfolgten abschließenden Auswertung einer Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Zevalin-Konsolidierung bei Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, das auf eine Erstlinien-Chemotherapie anspricht (Studie 4, Abschnitt 5.1), entwickelten von den 204 Patienten, die [^{90}Y]-Zevalin nach der Erstlinlien-Chemetherapie erhielten, 26 (12,7 %) Patienten im Zevalin- Arm ein sekundäres Primärmalignom, gegenüber 14 (6,8 %) der Patienten im Kontrollarm. Bei sieben Patienten (3,4 %; 7/204) wurde nach Behandlung mit Zevalin die Diagnose MDS/AML gestellt, verglichen mit einem Patienten (0,5 %; 1/205) im Kontrollarm, wobei der mediane Follow- up 7,3 Jahre betrug. Todesfälle infolge eines sekundären Primärmalignoms umfassten 8 (3,9 %) Patienten im Zevalin-Arm, verglichen mit 3 (1,5 %) Patienten im Kontrollarm. Todesfälle infolge MDS/AML umfassten fünf (2,5 %) Patienten im Zevalin-Arm im Vergleich zu keinem Patienten im Kontrollarm.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Zevalin-Dosen von bis zu 19,2 MBq/kg verabreicht. Erwartungsgemäß wurde eine hämatologische Toxizität bis Grad 3 oder 4 beobachtet. Diese Toxizitäten und Überdosierungen, von den sich die Patienten erholten, waren in keinem Fall mit einem schwerwiegenden oder tödlichen Ausgang assoziiert.
Ein spezifisches Antidot für den Fall einer Überdosierung mit [^{90}Y]-markiertem Zevalin ist nicht bekannt. Als Gegenmaßnahme ist Zevalin abzusetzen und eine supportive Therapie einzuleiten, die die Gabe von Wachstumsfaktoren beinhalten kann. Falls verfügbar, sollte eine autologe Stammzellübertragung erfolgen, um die hämatologische Toxizität zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Verschiedene therapeutische Radiopharmazeutika
ATC-Code: V10XX02

Wirkmechanismus

Ibritumomab-Tiuxetan ist ein rekombinanter muriner $IgG_{1\text{-kappa}}$ monoklonaler Antikörper, der sich gegen das B-Zell-Antigen CD20 richtet. Ibritumomab-Tiuxetan bindet an das Antigen CD20, das auf der Oberfläche von malignen und normalen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Während der B-Zellreifung wird CD20 erstmals im Vorläuferstadium der B-Lymphoblasten (Prä-B-Zellen) exprimiert und geht erst in der letzten Phase der B-Zell-Reifung während der Ausdifferenzierung zu Plasmazellen als Oberflächenmarker verloren. CD20 wird weder von der Zelloberfläche freigesetzt noch bei der Antikörperbindung internalisiert.
[^{90}Y]-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan bindet spezifisch an CD20-exprimierende B-Zellen, einschließlich maligner Zellen. Das Isotop Yttrium-90 ist ein reiner β-Strahler mit einer mittleren Reichweite von circa 5 mm. Dadurch können sowohl die Zielzellen als auch benachbarte Zellen abgetötet werden.
Der konjugierte Antikörper weist eine scheinbare Affinitätskonstante von circa 17 nM zu dem CD20-Antigen auf. Das Bindungsmuster ist sehr begrenzt, ohne Kreuzreaktivität zu anderen Leukozyten oder anderem

humanen Gewebe.
Eine Vorbehandlung mit Rituximab ist notwendig, um zirkulierende B-Zellen zu entfernen, so dass eine zielgerichtete Bestrahlung des B-Zell-Lymphomgewebes mit Ibritumomab-Tiuxetan [^{90}Y] ermöglicht wird. Rituximab wird im Vergleich zur zugelassenen Monotherapie in einer niedrigeren Dosis verabreicht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Behandlung mit [^{90}Y]-markiertem Zevalin führt auch zur Depletion von normalen CD20-positiven B-Zellen. Eine Untersuchung zur Pharmakodynamik zeigte, dass es sich hierbei um einen temporären Effekt handelt. Die Erholung normaler B-Zellen setzte innerhalb von 6 Monaten ein und die mediane B-Zellzahl normalisierte sich innerhalb von 9 Monaten nach der Behandlung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Zevalintherapie wurde in zwei multizentrischen Studien mit insgesamt 197 Patienten überprüft. Die Zevalintherapie erfolgte in zwei Schritte (siehe 4.2). Die Wirksamkeit und Sicherheit unter geändertem Therapieregime, bei dem eine geringere Dosis von Ibritumomab-Tiuxetan [^{90}Y] zum Einsatz kam, wurde darüber hinaus in einer dritten Studie bestimmt, in die insgesamt 30 Patienten mit milder Thrombozytopenie (zwischen 100.000 und 149.000 Thrombozyten/mm^3) eingeschlossen waren.

Studie 1 war eine nicht vergleichende Studie an 54 Patienten mit einem rezidivierenden follikulären Lymphom, die gegen eine Rituximabbehandlung refraktär waren. Die Patienten wurden als behandlungsrefraktär angesehen, wenn die letzte vorhergehende Rituximabbehandlung nicht zu einer kompletten oder partiellen Remission geführt hatte, oder wenn die Zeit bis zur Krankheitsprogression (Time to Progression, TTP) kürzer als 6 Monaten war. Das primäre Zielkriterium der Studie hinsichtlich Wirksamkeit war die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR), die unter Anwendung der International-Workshop-Response-Kriterien (IWRC) bestimmt wurde. Sekundäre Zielkriterien umfassten die Zeit bis zur Progression (TTP) sowie die Ansprechdauer (DR). In einer Sekundäranalyse wurde das objektive Ansprechen unter der Zevalintherapie mit dem unter der letzten vorausgegangenen Rituximabbehandlung verglichen: Die mediane Remissionsdauer nach der Zevalintherapie betrug 6 versus 4 Monate. Tabelle 1 fasst die Wirksamkeitsdaten dieser Studie zusammen.

Studie 2 war eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie, die die Zevalintherapie mit der Rituximabbehandlung verglich. Die Studie wurde an 143 Rituximab-naiven Patienten mit rezidivierten oder refraktären niedrig malignen oder follikulären Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) oder transformierten B-Zell-NHL durchgeführt. Insgesamt 73 Patienten erhielten die Zevalintherapie, und 70 Patienten wurden mit 4 intravenösen Infusionen von 375 mg/m^2 Rituximab jeweils im Abstand von einer Woche behandelt. Das primäre Zielkriterium der Studie hinsichtlich Wirksamkeit war die Bestimmung der Gesamtansprechrate (ORR) anhand der IWRC (siehe Tabelle 2). Die Gesamtansprechrate war signifikant höher (80% vs. 56%, p = 0.002) bei Patienten, die mit der Zevalintherapie behandelt wurden. Die sekundären Zielkriterien, Remissionsdauer und Zeit bis zur Progression, waren nicht signifikant verschieden zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 2. Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten bei Patienten mit rezidivierten/refraktären niedrig malignen oder follikulären Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) oder transformierten B-Zell-NHL

	Studie 1	***Studie 2***	
	Zevalin-therapie n = 54	Zevalin-therapie n = 73	Rituximab n = 70
Gesamtansprechrate (%)	74	80	56
Rate kompletter Remissionen (%)	15	30	16
CRu-Rate[2] (%)	0	4	4
Mediane Remissionsdauer[3,4] (Monate) [Bereich[5]]	6,4 [0,5 – 24,9+]	13,9 [1,0 – 30,1+]	11,8 [1,2 – 24,5]
Mediane TTP[3,6] (Monate) [Bereich[5]]	6,8 [1,1 – 25,9+]	11,2 [0,8 – 31,5+]	10,1 [0,7 – 26,1]

1 IWRC: International-Workshop-Response-Kriterien
2 CRu: Unbestätigte komplette Remission
3 Geschätzt mit beobachtetem Bereich.
4 Remissionsdauer: Intervall zwischen dem Eintritt der Remission und dem Fortschreiten der Erkrankung.
5 „+" bezeichnet eine anhaltende Remission.
6 TTP (Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung): Intervall zwischen der ersten Infusion und dem Fortschreiten der Erkrankung.

Studie 3 war eine nicht vergleichende Studie bei 30 Patienten mit rezidivierten oder refraktären niedrig malignen, follikulären oder transformierten B-Zell-NHL, die eine milde Thrombozytopenie (zwischen 100.000 und 149.000 Thrombozyten/ mm^3) aufwiesen. Von der Studie wurden Patienten mit ≥ 25% Knochenmarkinfiltration durch das Lymphom und/ oder verminderter Knochenmarkreserve ausgeschlossen. Eine verminderte Knochenmarkreserve wurde bei Patienten angenommen, wenn sie einen der folgenden Faktoren aufwiesen: Vorangegangene myeloablative Therapie mit Stammzelltransplantation, vorangegangene externe

Strahlentherapie von mehr als 25% des aktiven Knochenmarks, eine Thrombozytenzahl <100.000 Zellen/mm^3 oder eine Zahl neutrophiler Granulozyten <1.500 Zellen/mm^3. In dieser Studie wurde ein geändertes Zevalin-Regime mit einer geringeren [^{90}Y]-Zevalin-Aktivität pro Körpergewicht (11 MBq/kg) angewandt. Objektive, dauerhafte klinische Remissionen wurden beobachtet [67% ORR (95% Konfidenzintervall: 48 - 85%), mediane Remissionsdauer: 11,8 Monate (Bereich: 4 - 17 Monate)]; die Behandlung war mit einer höheren Inzidenz hämatologischer Toxizität als in Studie 1 und 2 verbunden (siehe 4.8).

Studie 4 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Zevalin-Konsolidierungstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, die auf Erstlinien-Chemotherapie ansprachen.

Haupteinschlusskriterien waren: CD20-positive follikuläre Lymphome 1. oder 2. Grades; Stadium III oder IV zum Zeitpunkt der Diagnose; normale periphere Blutzellzahlen; <25% Knochenmarkin-filtration; Alter ≥18 Jahre; und komplette Remission (CR/CRu) oder Teilremission (PR) nach Erstlinien-Chemotherapie, nachgewiesen durch ärztliche Untersuchung, CT-Scans und Knochenmark-Biopsie. Nach Abschluss der Induktionstherapie, wurden die Patienten randomisiert um entweder Zevalin (250 mg/m^2 Rituximab an Tag -7 und an Tag 0 gefolgt von Zevalin 15 MBq/kg Körpergewicht an Tag 0; maximale Dosierung 1200 MBq; [n=208] oder keine weitere Behandlung zu bekommen (Kontrollgruppe; n=206). Induktionstherapien beinhalteten CVP n=106, CHOP(- ähnliche) n=188, Fludarabin-Kombinationen n=22, Chlorambucil n=39 und Rituximab- Chemotherapie-Kombinationen n=59. Die Berechnung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) erfolgte nach einem medianen Follow-up von 2,9 Jahren. Das PFS stieg von 13,5 Monaten (Kontrollgruppe) auf 37 Monate (Zevalin; p<0,0001; HR 0,465) an. Bei Patienten-Subgruppen mit partieller oder kompletter Remission, lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 6,3 vs. 29,7 Monaten (p<0,0001; HR 0,304) beziehungsweise bei 29,9 vs. 54,6 Monaten (p=0,015; HR 0,613).

Nach der Zevalin-Konsolidierungstherapie erreichten 77% der Patienten mit PR nach Induktionstherapie eine CR. Patienten, die nach Zevalinbehandlung mit einem Wechsel von PR zu CR reagierten, zeigten eine signifikant längere medianes progressionsfreie Überlebenszeit (986 Tage) im Vergleich zu den Patienten, die im Status der PR verblieben (mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 460 Tagen, p=0,0004). Insgesamt sprachen 87% der Patienten mit CR(u) an, davon 76% CR und 11% mit CRu.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten, die intravenöse Infusionen von 250 mg/m^2 Rituximab, gefolgt von i.v.-Injektionen von 15 MBq/kg [^{90}Y]-markiertem Zevalin erhielten, lag die mittlere effektive Halbwertszeit von Ibritumomab-Tiuxetan [^{90}Y] im Serum bei 28 h.

Da ^{90}Y mit Ibritumomab-Tiuxetan einen stabilen Komplex bildet, entspricht die Biodistribution des Radionuklids der Biodistribution des Antikörpers. Die Strahlung durch die aus ^{90}Y emittierten Betapartikel tritt im Radius von 5 mm um das Isotop auf.

In klinischen Studien ging die Verabreichung von [^{90}Y]-markiertem Zevalin nach Vorbehandlung mit Rituximab mit einer signifikanten Strahlenbelastung der Hoden einher. Die Strahlenbelastung der Ovarien wurde nicht untersucht. Es besteht ein mögliches Risiko, dass [^{90}Y]-markiertes Zevalin nach Vorbehandlung mit Rituximab toxische Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Keimdrüsen ausüben könnte (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei Einmalgabe und wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die aus Biodistributionsuntersuchungen von mit [^{90}Y]- oder [^{111}In]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan behandelten Mäusen abgeleitete geschätzte humane Strahlendosis erlaubte die Vorhersage einer akzeptablen Strahlungsexposition von gesundem menschlichen Gewebe und einer nur begrenzten Strahlenbelastung von Skelett und Knochenmark. Der Chelatbildner Tiuxetan bildet einen stabilen Komplex mit den Radioisotopen Yttrium-90 und Indium-111 und nur ein vernachlässigbarer radiolysebedingter Zerfall des markierten Antikörpers ist zu erwarten.

Toxizitätsuntersuchungen zur Einmal- und Mehrfachgabe der nicht-radioaktiven Substanz bei Cynomolgus-Affen ergaben keinen Hinweis auf weitere Risiken als die zu erwartende B-Zellverminderung, die sich aus der alleinigen Anwendung von Ibritumomab-Tiuxetan oder der Kombinationsbehandlung mit Rituximab ergibt.

Untersuchungen zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden nicht durchgeführt.

Untersuchungen zum mutagenen und kanzerogenen Potential von Zevalin wurden nicht durchgeführt. Aufgrund der von der Radiomarkierung ausgehenden Exposition gegenüber ionisierender Strahlung ist von einem Risiko mutagener und kanzerogener Wirkungen auszugehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ibritumomab-Tiuxetan-Durchstechflasche:

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

Natriumacetat-Durchstechflasche:

Natriumacetat

Wasser für Injektionszwecke
Formulierungspuffer-Durchstechflasche:
Dinatriumphosphat-Dodecahydrat
Humanalbuminlösung
Salzsäure, verdünnt (zur pH-Einstellung)
Pentetsäure
Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Zwischen Zevalin und Infusionssystemen wurden keinerlei Inkompatibilitäten beobachtet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.
Es wird empfohlen, die Zubereitung unmittelbar nach der Radiomarkierung zu verwenden.
Unter lichtgeschützter Lagerung der zubereiteten Lösung bei 2 – 8° C konnte über 8 Stunden eine chemische und physikalische Stabilität nachgewiesen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Durchstechflaschen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die Aufbewahrung von radioaktiven Arzneimitteln sollte in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften zu radioaktiven Stoffen erfolgen.
Aufbewahrungsbedingungen des radiomarkierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zevalin wird als Kit für die Zubereitung von Yttrium-90-[^{90}Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan angeboten.
Zevalin enthält je 1 der folgenden:
Ibritumomab-Tiuxetan-Durchstechflasche:
Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Gummistopfen (teflonbeschichtetes Bromobutyl), enthält 2 ml Lösung.
Natriumacetat-Durchstechflasche:
Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Gummistopfen (teflonbeschichtetes Bromobutyl), enthält 2 ml Lösung.
Formulierungspuffer-Durchstechflasche:
Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Gummistopfen (teflonbeschichtetes Bromobutyl), enthält 10 ml Lösung.
Reaktionsflasche:
Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Gummistopfen (teflonbeschichtetes Bromobutyl).
Packungsgröße: 1 Kit

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise
Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von befugtem Personal in speziell dafür vorgesehenen klinischen Einrichtungen in Empfang genommen, angewendet und verabreicht werden.
Entgegennahme, Aufbewahrung, Anwendung, Transport und Beseitigung unterliegen den Regelungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der jeweils zuständigen Behörden.
Radioaktive Arzneimittel müssen so zubereitet werden, dass sowohl die Anforderungen an den Strahlenschutz als auch die pharmazeutische Qualität erfüllt werden. Entsprechende aseptische Kautelen sind einzuhalten.
Der Inhalt des Kits ist ausschließlich zur Verwendung bei der Zubereitung von mit Yttrium-90 radioaktiv markiertem Ibritumomab-Tiuxetan vorgesehen und darf dem Patienten nicht direkt ohne vorherige Durchführung des Zubereitungsverfahrens verabreicht werden.
Für Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels zur unmittelbaren Anwendung siehe Abschnitt 12.
Sofern die Integrität der Behältnisse zu irgendeinem Zeitpunkt bei der Zubereitung dieses Arzneimittels beeinträchtigt ist/wird, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.
Das Vorgehen bei der Verabreichung muss so erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition des durchführenden Personals minimiert wird. Eine angemessene Abschirmung ist obligatorisch.
Vor der Zubereitung zur unmittelbaren Anwendung ist der Inhalt des Kits nicht radioaktiv. Nach der Zugabe von Yttrium-90 muss die Handhabung des gebrauchsfertigen Arzneimittels jedoch durchgehend entsprechend abgeschirmt erfolgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Kontaminiertes Material muss wie radioaktiver Abfall über die vorgeschriebenen Wege entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/03/264/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16. Jänner 2004 / 16. Jänner 2009

10. Stand der Information:

April 2015

11. Dosimetrie

Yttrium-90 zerfällt durch die Emission energiereicher Betapartikel, wobei die physikalische Halbwertszeit bei 64,1 Stunden (2,67 Tagen) liegt. Bei dem Produkt des radioaktiven Zerfalls handelt es sich um stabiles Zirkonium-90. Die Reichweite (χ_{90}) der Betastrahlung von Yttrium-90 beträgt im Gewebe 5 mm.

Untersuchungen zur geschätzten absorbierten Strahlendosis wurden durchgeführt mit Hilfe der quantitativen Bildgebung mit Zevalin, welches mit dem Gammastrahler Indium-111 markiert wurde, Blutproben, und der MIRDOSE3-Software. Die Dosis zur Bildgebung von [^{111}In]-markiertem Zevalin wurde immer unmittelbar nach einer Infusion mit Rituximab verabreicht, welches in einer Dosierung von 250 mg/m^2 zur Depletion der peripheren CD20-positiven Zellen und zur Optimierung der Biodistribution appliziert wurde. Nach der Gabe von [^{111}In]- markiertem Zevalin wurden Ganzkörperscans an bis zu acht verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt, bei denen Bilder sowohl von anterior als auch von posterior angefertigt wurden. Blutproben zur Berechnung der Verweilzeit im roten Knochenmark wurden ebenfalls an bis zu acht verschiedenen Zeitpunkten abgenommen.

Auf der Grundlage der Dosimetrieuntersuchungen mit [^{111}In]- markiertem Zevalin, wurde die geschätzte Strahlendosis für einzelne Organe nach der Verabreichung von [^{90}Y]-markiertem Zevalin bei Aktivitäten von 15 MBq/kg und 11 MBq/kg entsprechend der Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) berechnet (Tabelle 3). Die geschätzten absorbierten Strahlendosen für gesunde Organe lagen deutlich unterhalb der anerkannten oberen Sicherheitsgrenzen. Die individuellen Dosimetrie-Ergebnisse der Patienten hatten keinen Vorhersagewert für die Toxizität des [^{90}Y]-markierten Zevalins.

Tabelle 3

Geschätzte absorbierte Strahlendosis durch [^{90}Y]-Zevalin

	[^{90}Y]-Zevalin mGy/MBq	
Organ	***Median***	***Varianzbreite***
Milz[1]	9,4	1,8 – 20,0
Leber[1]	4,8	2,9 – 8,1
Untere Dickdarmwand[1]	4,7	3,1 – 8,2
Obere Dickdarmwand[1]	3,6	2,0 – 6,7
Herzwand[1]	2,9	1,5 – 3,2
Lungen[1]	2,0	1,2 – 3,4
Hoden[1]	1,5	1,0 – 4,3
Dünndarm[1]	1,4	0,8 – 2,1
Rotes Knochenmark[2]	1,3	0,7 – 1,8
Harnblasenwand[3]	0,9	0,7 – 1,3
Knochenoberfläche[2]	0,9	0,5 – 1,2
Ovarien[3]	0,4	0,3 – 0,5
Uterus[3]	0,4	0,3 – 0,5
Nebenniere[3]	0,3	0,2 – 0,5
Gehirn[3]	0,3	0,2 – 0,5
Brustdrüsen[3]	0,3	0,2 – 0,5
Gallenblasenwand[3]	0,3	0,2 – 0,5
Muskeln[3]	0,3	0,2 – 0,5
Pankreas[3]	0,3	0,2 – 0,5
Haut[3]	0,3	0,2 – 0,5
Magen[3]	0,3	0,2 – 0,5
Thymus[3]	0,3	0,2 – 0,5

Schilddrüse[3]	0,3	0,2 – 0,5
Nieren[1]	0,1	0,0 – 0,3
Gesamtkörper[3]	0,5	0,4 – 0,7

[1] Organ-ROI (Region of Interest)
[2] Sacrum-ROI
[3] Gesamtkörper-ROI

12. Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln

Bevor mit der Zubereitung begonnen wird, sind die gesamten Anweisungen sorgfältig durchzulesen.
Auf eine aseptische Herstellungstechnik und das Einhalten von Vorsichtsmaßnahmen für den Umgang mit radioaktiven Materialien ist zu achten.
Bei der Herstellung und während der Bestimmung der radiochemischen Reinheit von [^{90}Y]-markiertem Zevalin sollten wasserdichte Handschuhe getragen werden.
Die nationalen gesetzlich vorgeschriebenen Strahlenschutzmaßnahmen sind einzuhalten, da die Verabreichung von Radiopharmaka andere Personen wegen externer Strahlung oder Kontamination durch Urinspritzer, Erbrochenes usw. gefährden kann.

Eigenschaften von Yttrium-90

- ***Als Minimalanforderung werden die folgenden Eigenschaften von Yttrium-90 empfohlen:***

Konzentration der Radioaktivität zum Zeitpunkt der Verabreichung	1,67 – 3,34 GBq/ml
Gesamte extrahierbare Aktivität, die zum Anwendungszeitpunkt zur Verfügung steht	≥ 1,48 GBq, entsprechend 0,44 ml bis 0,89 ml Yttrium-90-Lösung
HCl-Konzentration	0,035 – 0,045 M
Chloridnachweis	Positiv
Yttriumnachweis	Positiv
Radiochemische Reinheit der Yttrium-90-Chloridlösung	≥95% freies ionisches Yttrium-90
Bakterielle Endotoxine	≤150 EU/ml
Sterilität	Kein Wachstum
Radionuklidreinheit Strontium-90-Gehalt	≤0,74 MBq Strontium-90 / 37 GBq Yttrium-90
Metallverunreinigungen Metalle gesamt*	 ≤50 ppm
Metalle einzeln*	Jeweils ≤10 ppm

* Die zu untersuchenden Metalle sind vom speziellen Herstellungsverfahren abhängig. Die Prüfung auf diese Metalle kann durch Prozessvalidierung oder als Freigabeuntersuchung durchgeführt werden.

- ***Weitere Untersuchungen, die möglicherweise für eine Eignungsbeurteilung erforderlich sind:***

Prozess-spezifische Verunreinigungen:	
Organischer Kohlenstoff insgesamt (z.B. organische Chelatbildner)	Unterhalb der Nachweisgrenze*
Produktionsabfälle (z.B. Ammoniak, Nitrat)	Unterhalb der Nachweisgrenze*
Alpha-Verunreinigungen insgesamt	Unterhalb der Nachweisgrenze*
Sonstige Beta-Verunreinigungen insgesamt (außer Strontium-90)	Unterhalb der Nachweisgrenze*
Gamma-Verunreinigungen insgesamt	Unterhalb der Nachweisgrenze*

* Muss als Freigabeuntersuchung enthalten sein oder durch Prozessvalidierung kontrolliert werden, falls der Wert oberhalb der Bestimmungsgrenze liegt.

Anleitung für die Radiomarkierung von Zevalin mit Yttrium-90:

Für die Herstellung von [^{90}Y]-markiertem Zevalin muss steriles, pyrogenfreies Yttrium-90-Chlorid der oben genannten Qualität verwendet werden.
Vor der Radiomarkierung ist der gekühlte Zevalin-Kit auf Raumtemperatur (25° C) zu bringen.
Sämtliche Gummistopfen der Durchstechflaschen und der Yttrium-90-Chlorid-Flasche müssen mit einem geeigneten alkoholgetränkten Tupfer desinfiziert werden und anschließend an der Luft trocknen.
Stellen Sie die leere Durchstechflasche (Reaktionsflasche) des Kits in eine geeignete Abschirmung (bleiummanteltes Plastik).

Schritt 1: Geben Sie die Natriumacetatlösung in die Reaktionsflasche

Geben Sie die Natriumacetatlösung mit Hilfe einer sterilen 1 ml-Spritze in die leere Reaktionsflasche. Das Volumen der zugefügten Natriumacetatlösung entspricht dem 1,2-fachen Volumen des in Schritt 2 beizufügenden Yttrium-90-Chlorids.

Schritt 2: Geben Sie Yttrium-90-Chlorid in die Reaktionsflasche

Geben Sie unter aseptischen Bedingungen mit einer sterilen 1 ml-Spritze 1500 MBq des Yttrium-90-Chlorids in die Reaktionsflasche, die bereits die in Schritt 1 eingefüllte Natriumacetatlösung enthält. Mischen Sie voll-

ständig durch Benetzen der gesamten Innenoberfläche der Reaktionsflasche. Das Mischen sollte durch ein langsames Kippen der Flasche oder durch Rollen erfolgen; heftiges Schütteln mit Schaumbildung sollte vermieden werden.

Schritt 3: Geben Sie die Ibritumomab-Tiuxetan-Lösung in die Reaktionsflasche

Geben Sie mit einer sterilen 2 bis 3 ml-Spritze 1,3 ml Ibritumomab–Tiuxetan-Lösung in die Reaktionsflasche. Mischen Sie vollständig durch Benetzen der gesamten Innenoberfläche der Reaktionsflasche. Das Mischen sollte durch ein langsames Kippen der Flasche oder durch Rollen erfolgen; heftiges Schütteln mit Schaumbildung sollte vermieden werden.

Die Mischung aus Yttrium-90-Chlorid, Natriumacetat- und Ibritumomab-Tiuxetan-Lösung muss nun bei Raumtemperatur fünf Minuten lang inkubieren. Eine Inkubationszeit von mehr als sechs Minuten bzw. weniger als vier Minuten führt zu einer inadäquaten Radioinkorporation.

Schritt 4: Geben Sie den Formulierungspuffer in die Reaktionsflasche

Entnehmen Sie mit einer sterilen 10-ml Spritze mit einer großkalibrigen Kanüle (18 – 20 G) den Formulierungspuffer. Füllen Sie den Inhalt der Reaktionsflasche auf ein Gesamtvolumen von 10 ml auf.

Ziehen Sie nach der 5-minütigen Inkubationszeit ein dem Volumen des zuzufügenden Formulierungspuffers entsprechendes Luftvolumen aus der Reaktionsflasche auf, um einen Druckausgleich herbeizuführen. Geben Sie unmittelbar anschließend den Formulierungspuffer hinzu, indem sie diesen vorsichtig an der Wand der Reaktionsflasche entlang einfließen lassen, und beenden Sie damit die Inkubation. Die Mischung darf nicht geschüttelt und eine Schaumbildung muss vermieden werden.

Schritt 5: Prüfen Sie die [^{90}Y]-markierte Zevalin-Lösung auf ihre spezifische Radioaktivität.

Die radiochemische Reinheit der radioaktiv markierten Lösung ist gewährleistet, wenn mehr als 95% Yttrium-90 am monoklonalen Antikörper gebunden sind.

Vor der Verabreichung an den Patienten muss die prozentuale Radioinkorporation des zubereiteten, [^{90}Y]-radiomarkierten Zevalin nach untenstehender Verfahrensweise überprüft werden.

Achtung: Die maximale Patientendosis von 1200 MBq darf nicht überschritten werden.

Anleitung für die Bestimmung der prozentualen Radioinkorporation

Der Radioinkorporationstest zur Bestimmung der radiochemischen Reinheit wird mittels einer Dünnschichtchromatographie (Instant Thin Layer Chromatography = ITLC) nach folgender Vorgehensweise durchgeführt.

Benötigtes Material, das nicht im Zevalin-Kit enthalten ist:

- Entwicklungskammer für die Chromatographie
- Mobile Phase: 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Lösung, Bakteriostatikum-frei
- ITLC Streifen (z.B. ITLC Tec-Control Chromatography Strips, Biodex, Shirley, New York, USA, Art. Nr. 150-772 oder gleichwertiges Alternativmaterial; Abmessungen circa 0,5-1 cm x 6 cm)
- Szintillationsröhrchen
- Flüssig-Szintillationszähler-(Liquid Scintillation Counting = LSC)-Cocktail (z.B. Ultima Gold, Katalognummer 6013329, Packard Instruments, USA oder gleichwertiges Alternativmaterial)

Testverfahren:

1.) Geben Sie circa 0,8 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml) in die Entwicklungskammer und vergewissern Sie sich, dass die Flüssigkeit unterhalb der 1,4 cm Startpunktmarkierung auf dem ITCL-Streifen steht.

2.) Geben Sie mit einer 1-ml Insulinspritze mit einer 25- bis 26-G-Kanüle einen hängenden Tropfen (7 – 10 µl) [^{90}Y]- markierten Zevalins auf den Startpunkt des ITLC-Streifens. Betropfen Sie immer nur einen Streifen und bearbeiten Sie insgesamt drei ITLC-Streifen. Vor der Applikation von [^{90}Y]-markiertem Zevalin auf die ITLC-Streifen kann eine Verdünnung (1:100) erforderlich sein.

3.) Geben Sie den ITLC-Streifen in die Entwicklungskammer und lassen Sie die Fließmittelfront die 5,4 cm-Markierung passieren.

4.) Nehmen Sie den ITLC-Streifen aus der Kammer und schneiden Sie ihn an der 3,5 cm-Schnittlinie durch. Geben Sie jede Hälfte in ein separates Szinitillationsröhrchen und fügen Sie 5 ml Szintillationszähler-(LSC)-Cocktail in jedes Röhrchen hinzu (z.B. Ultima Gold, Katalog-Nr. 6013329, Packard Instruments, USA oder gleichwertiges Alternativmaterial). Jedes Röhrchen wird mit einem Beta- Zähler oder einem anderen entsprechenden Zählgerät über eine Minute gemessen (Counts per Minute = CPM). Dokumentieren Sie die um die Hintergrundswerte korrigierten Nettowerte.

5.) Berechnen Sie die durchschnittliche radiochemische Reinheit (Radiochemical Purity = RCP) wie folgt:

6.) Durchschnittliche RCP (in %) = $\frac{\text{Netto-CPM der unteren Hälfte}}{\text{Netto-CPM der oberen Hälfte + Netto-CPM der unteren Hälfte}} \times 100$

7.) Wenn die durchschnittliche radiochemische Reinheit kleiner als 95% ist, darf das Arzneimittel nicht verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.