

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

### **Zevalin 1,6 mg/ml Kit für ein radioaktives Arzneimittel zur Infusion Ibritumomab-Tiuxetan [<sup>90</sup>Y]**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Zevalin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Zevalin beachten?
3. Wie ist Zevalin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zevalin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

## **1. WAS IST ZEVALIN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Bei diesem Arzneimittel handelt es sich um ein radioaktives Arzneimittel, das ausschließlich zur Therapie vorgesehen ist.

Zevalin ist ein Kit für die Zubereitung des Wirkstoffs Ibritumomab-Tiuxetan [<sup>90</sup>Y], eines mit der radioaktiven Substanz Yttrium-90 (<sup>90</sup>Y) markierten monoklonalen Antikörpers. Zevalin bindet an ein Eiweiß (CD20) auf der Oberfläche bestimmter weißer Blutkörperchen (B-Zellen) und tötet diese durch Bestrahlung.

Zevalin wird zur Behandlung von Patienten verwendet, die an einer speziellen Untergruppe von B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen leiden (CD20-positives indolentes oder transformiertes B-Zell-NHL), wenn eine vorangegangene Behandlung mit Rituximab, einem anderen monoklonalen Antikörper, nicht gewirkt hat oder nicht mehr wirkt (refraktäre oder rezidierte Erkrankung).

Zevalin wird außerdem bei bisher unbehandelten Patienten mit follikulären Lymphomen angewendet. Es wird als **Konsolidierungstherapie** zur Verbesserung der mit der ersten Chemotherapie erreichten Verminderung der Anzahl von Lymphomzellen (Remission) eingesetzt.

Bei der Anwendung von Zevalin werden Sie geringen Mengen an Radioaktivität ausgesetzt. Ihr Arzt und der Nuklearmediziner sind zu der Auffassung gelangt, dass für Sie der klinische Nutzen der Behandlung mit diesem radioaktiven Arzneimittel die strahlungsbedingten Risiken überwiegt.

## **2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER VERABREICHUNG VON ZEVALIN BEACHTEN?**

#### **Zevalin darf Ihnen nicht verabreicht werden,**

- wenn Sie **allergisch** gegen einen der folgenden Wirkstoffe sind:
  - Ibritumomab-Tiuxetan, Yttriumchlorid oder einen der in Abschnitt 6 („Was Zevalin enthält“) genannten sonstigen Bestandteile von Zevalin sind.
  - Rituximab oder andere Eiweiße aus Mäusen
- Wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe auch den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Zevalin ist erforderlich:**

Die Anwendung von Zevalin wird in folgenden Fällen nicht empfohlen, da seine Sicherheit und Wirksamkeit nicht belegt sind:

- **wenn mehr als ein Viertel** Ihres Knochenmarks bösartige, krankhaft veränderte Zellen enthält.
- wenn ein Viertel oder mehr Ihres Knochenmarks **einer früheren äußerlichen Strahlenbehandlung** (eine Form der Strahlentherapie) ausgesetzt war.
- **wenn Sie nur Zevalin erhalten und die Zahl der Blutplättchen bei Ihnen geringer als 100.000/mm<sup>3</sup> ist.**
- **wenn nach Chemotherapie die Anzahl der Blutplättchen bei Ihnen geringer als 150.000/mm<sup>3</sup> ist.**
- **wenn die Anzahl der weißen Blutzellen bei Ihnen geringer als 1.500/mm<sup>3</sup> ist.**
- **wenn Sie zuvor eine Knochenmarktransplantation oder Blutstammzellenbehandlung erhalten haben.**

**Falls Sie vor der Behandlung mit Zevalin mit anderen Eiweißstoffen** (insbesondere von Mäusen) **behandelt wurden**, ist das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie) erhöht. Daher kann bei Ihnen ein Test auf bestimmte Antikörper erforderlich werden.

Die Anwendung von Zevalin wird außerdem nicht für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen empfohlen, die das Gehirn und/oder Rückenmark befallen haben, da diese Patienten nicht in klinischen Studien eingeschlossen waren.

### **Kinder**

Die Anwendung von Zevalin bei Kindern unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da seine Sicherheit und Wirksamkeit nicht belegt sind.

### **Ältere Patienten**

Zu älteren Patienten (ab 65 Jahren) liegen begrenzte Daten vor. Es wurden keine grundsätzlichen Unterschiede im Hinblick auf die Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet.

### **Anwendung von Zevalin zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich dabei nicht um verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Ihr Arzt muss insbesondere eine Behandlung mit Wachstumsfaktoren wie Filgrastim über einen Zeitraum von drei Wochen vor sowie zwei Wochen nach der Verabreichung von Zevalin unterbrechen.

Wenn Sie Zevalin weniger als 4 Monate nach einer Chemotherapie erhalten, in deren Rahmen der Wirkstoff Fludarabin verabreicht wurde, kann das Risiko einer Verminderung der Anzahl von Blutkörperchen erhöht sein.

Wenn Sie nach der Anwendung von Zevalin geimpft werden sollen, teilen Sie bitte Ihrem Arzt mit, dass Sie Zevalin erhalten haben.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Zevalin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Ihr Arzt wird vor der Behandlung Tests zum Ausschluss einer Schwangerschaft durchführen. Empfängnisfähige Frauen und männliche Patienten müssen während der Behandlung mit Zevalin sowie über einen Zeitraum von einem Jahr nach Ende der Behandlung zuverlässige empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden.

Es besteht ein mögliches Risiko, dass die von Zevalin ausgehende ionisierende Strahlung Ihre Eierstöcke bzw. Ihre Hoden schädigen könnte. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, wie sich dies in Ihrem Fall auswirken könnte, insbesondere wenn Sie planen, zukünftig Kinder zu bekommen.

Frauen dürfen während der Behandlung sowie über einen Zeitraum von 12 Monaten danach nicht stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Zevalin kann Ihre Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeuges bzw. Bedienen von Maschinen beeinträchtigen, da Schwindel häufig als Nebenwirkung auftritt. Seien Sie daher vorsichtig, bis Sie sicher sind, dass Zevalin Ihr Reaktionsvermögen nicht beeinträchtigt.

### **Zevalin enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält je nach Radioaktivitätskonzentration bis zu 28 mg Natrium pro Dosis. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

## **3. WIE IST ZEVALIN ANZUWENDEN?**

Es gibt strenge Gesetze zur Anwendung, Handhabung und Beseitigung von radioaktiven Arzneimitteln. Zevalin wird ausschließlich in speziellen kontrollierten Bereichen angewendet. Dieses Arzneimittel wird nur von Personen gehandhabt und Ihnen verabreicht, die in der sicheren Anwendung geschult und hierfür qualifiziert sind. Diese Personen achten besonders auf die sichere Anwendung dieses Arzneimittels und informieren Sie stets über die von ihnen vorgenommenen Maßnahmen.

Die Dosis von Zevalin hängt von Ihrem Körpergewicht, der Zahl Ihrer Blutplättchen und von der Erkrankung ab, zu deren Behandlung Zevalin verwendet wird (Anwendungsgebiet). Die Maximaldosis darf 1200 MBq (Megabequerel, eine Einheit zur Messung von Radioaktivität) nicht überschreiten.

Zevalin wird zusammen mit einem anderen Arzneimittel angewendet, das den Wirkstoff Rituximab enthält.

Sie erhalten im Rahmen von zwei Besuchen an einer medizinischen Einrichtung im Abstand von 7 bis 9 Tagen insgesamt 3 Infusionen.

- An Tag 1 erhalten Sie eine Infusion Rituximab.
- An Tag 7, 8 oder 9 erhalten Sie eine Infusion Rituximab und kurz darauf (innerhalb von 4 Stunden) eine Infusion Zevalin.

### **Die empfohlene Dosis beträgt:**

*Zur Konsolidierungstherapie bei Patienten mit folliculären Lymphomen*

- Die übliche Dosis beträgt 15 MBq/kg Körpergewicht.

*Zur Behandlung von Patienten mit rezidierten oder refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen, die auf Rituximab nicht ansprechen*

- Die übliche Dosis beträgt je nach der Zahl Ihrer Blutplättchen 11 oder 15 MBq pro kg Körpergewicht.

### **Zubereitung von Zevalin**

Zevalin wird nicht direkt verabreicht, sondern muss zunächst von einer medizinischen Fachperson zubereitet werden. Das Kit ermöglicht die Kopplung des Antikörpers Ibritumomab-Tiuxetan mit dem radioaktiven Isotop Yttrium <sup>90</sup>Y (Radiomarkierung).

### Wie wird Zevalin verabreicht?

Zevalin wird durch intravenöse Infusion (Tropf in eine Vene) über eine Dauer von in der Regel etwa 10 Minuten verabreicht.

### Hinweise für die Zeit nach der Anwendung von Zevalin

Die Strahlenmenge, der Ihr Körper durch Zevalin ausgesetzt sein wird, ist geringer als die bei einer Radiotherapie. Ein Großteil der Radioaktivität zerfällt innerhalb des Körpers, doch ein kleiner Anteil wird über den Urin ausgeschieden. Daher müssen Sie sich über einen Zeitraum von einer Woche nach der Zevalin-Infusion nach jedem Wasserlassen gründlich die Hände waschen.

Nach der Behandlung wird Ihr Arzt in regelmäßigen Abständen Blutuntersuchungen durchführen, um die Anzahl Ihrer Blutplättchen und weißen Blutkörperchen zu kontrollieren. Diese Werte nehmen in der Regel etwa zwei Monate nach Beginn der Behandlung ab.

Falls Ihr Arzt vorhat, Sie nach der Behandlung mit Zevalin mit einem anderen Antikörper zu behandeln, sind Tests auf bestimmte Antikörper erforderlich. Ihr Arzt teilt Ihnen mit, ob dies auf Sie zutrifft.

### Wenn Ihnen eine größere Menge von Zevalin verabreicht wurde, als Sie bekommen sollten

Falls es bei Ihnen zu besonders schädlichen Wirkungen kommen sollte, wird Ihr Arzt Sie entsprechend behandeln. Dies kann das Absetzen der Behandlung mit Zevalin sowie eine Behandlung mit Wachstumsfaktoren oder Ihren eigenen Stammzellen umfassen.

## 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann auch Zevalin Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie **umgehend** Ihren Arzt, wenn Sie Symptome einer der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Infektion:** Fieber, Schüttelfrost
- **Blutvergiftung (Sepsis):** Fieber und Schüttelfrost, Bewusstseinstörungen, beschleunigte Atmung, Herzrasen, verminderte Harnproduktion, Blutdruckabfall, Schock, Probleme mit Blutungen oder der Blutgerinnung
- **Infektionen der Lunge (Pneumonie):** Atemnot
- **Niedrige Anzahl von Blutkörperchen:** ungewöhnliche blaue Flecken, eine ungewöhnlich starke Blutungsneigung nach Verletzungen, Fieber oder wenn Sie sich außergewöhnlich abgeschlagen fühlen oder unter Atemnot leiden
- **Schwere Schleimhautreaktionen,** die Tage oder Monate nach der Verabreichung von Zevalin und/oder Rituximab auftreten können. Ihr Arzt wird die Behandlung sofort abbrechen.
- **Extravasation** (Austreten der Infusion in das umliegende Gewebe): Schmerzen, Brennen, Stechen oder andere Reaktionen an der Infusionsstelle während der Verabreichung. Ihr Arzt wird die Infusion sofort abbrechen und eine andere Vene verwenden.
- **Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)/Infusionsreaktionen:** Symptome einer allergischen Reaktion/Infusionsreaktion können Hautreaktionen, Atemnot, Schwellung, Juckreiz, Hautrötung, Schüttelfrost, Schwindel (mögliches Zeichen für niedrigen Blutdruck) sein. Ihr Arzt entscheidet aufgrund der Art/des Schweregrads der Reaktion, ob die Behandlung sofort abgebrochen werden muss.

Die mit einem Sternchen (\*) gekennzeichneten Nebenwirkungen haben in einigen Fällen, entweder in klinischen Studien oder nach der Marktzulassung des Produkts, zum Tod geführt.

Die mit zwei Sternchen (\*\*) gekennzeichneten Nebenwirkungen wurden zusätzlich unter Konsolidierungstherapie beobachtet.

**Sehr häufige** Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verminderte Anzahl von Blutplättchen, weißen und roten Blutkörperchen (*Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Anämie*)\*
- Übelkeit
- Schwäche, Fieber, Schüttelfrost (*Rigor*)
- Infektion\*
- Müdigkeit\*\*
- rote, stecknadelkopfgroße Flecken unter der Haut (*Petechien*)\*\*

**Häufige** Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutvergiftung (*Sepsis*)\*; Infektion der Lunge (*Pneumonie*)\*; Harnwegsinfektion; Pilzinfektionen im Mund wie z. B. Mundsoor (*orale Candidiasis*)
- andere Krebserkrankungen des Bluts (*Myelodysplastisches Syndrom (MDS)/ akute myeloische Leukämie (AML)*)\*;\*\* ; Tumorschmerzen
- Fieber mit Abnahme der Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen (*febrile Neutropenie*); verminderte Anzahl aller Blutkörperchen (*Panzytopenie*)\*; verminderte Anzahl von Lymphozyten (*Lymphopenie*)
- allergische Reaktionen (*Überempfindlichkeitsreaktionen*)
- starker Appetitverlust (*Anorexie*)
- Angstzustände; Schlaflosigkeit (*Insomnie*)
- Schwindel; Kopfschmerzen
- Blutung aufgrund erniedrigter Anzahl von Blutplättchen\*
- Husten; Nasenlaufen
- Erbrechen, Bauchschmerzen (*abdominale Schmerzen*); Durchfall; Verdauungsstörungen; Rachenreizung; Verstopfung
- Ausschlag; Juckreiz (*Pruritus*)
- Gelenkschmerzen (*Arthralgie*); Muskelschmerzen (*Myalgie*); Rückenschmerzen; Nackenschmerzen
- Schmerzen; grippeähnliche Beschwerden; allgemeines Krankheitsgefühl (*Malaise*); Schwellungen infolge von Flüssigkeitsansammlung in Armen, Beinen und anderen Geweben (*periphere Ödeme*); vermehrtes Schwitzen
- hoher Blutdruck (*Hypertonie*)\*\*
- niedriger Blutdruck (*Hypotonie*)\*\*
- Ausbleiben der Regelblutung (*Amenorrhoe*)\*\*

**Gelegentliche** Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- beschleunigter Herzschlag (*Tachykardie*)

**Seltene** Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- gutartiger Hirntumor (*Meningeom*)
- Blutung im Kopf aufgrund erniedrigter Anzahl von Blutplättchen\*

**Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:**

- Reaktionen der Haut und Schleimhäute (einschließlich *Stevens-Johnson-Syndrom*)\*
- Austreten der Infusion in das umliegende Gewebe (*Extravasation*), das zur Entzündung der Haut (*Dermatitis an der Infusionsstelle*) und Hautabschälung (*Desquamation an der Infusionsstelle*) oder Geschwüren an der Infusionsstelle führt
- Schädigung des Gewebes in der Umgebung des Lymphsystem-Tumors und Komplikationen infolge einer Schwellung eines solchen Tumors

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem\*** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. WIE IST ZEVALIN AUFZUBEWAHREN?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Zevalin nach dem auf der Packung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Dieses Arzneimittel wird von einer medizinischen Fachperson aufbewahrt.

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8 °C). Nicht einfrieren.

Durchstechflaschen in der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Lagerung sollte in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

Nach der Radiomarkierung wird eine unverzügliche Anwendung empfohlen: Die Stabilität wurde bei 2°C bis 8°C und Lichtschutz für 8 Stunden nachgewiesen.

## 6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN

### Was Zevalin enthält

- Der Wirkstoff ist Ibritumomab-Tiuxetan. Eine Durchstechflasche enthält 3,2 mg Ibritumomab-Tiuxetan in 2 ml Lösung (1,6 mg pro ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Durchstechflasche mit Ibritumomab-Tiuxetan-Lösung: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke
  - Durchstechflasche mit Natriumacetatlösung: Natriumacetat, Wasser für Injektionszwecke
  - Durchstechflasche mit Formulierungspufferlösung: Humanalbumin-Lösung, Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Pentetinsäure, Salzsäure (verdünnt) zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke

Die endgültige Formulierung nach Radiomarkierung enthält 2,08 mg [<sup>90</sup>Y] Ibritumomab-Tiuxetan in einem Gesamtvolumen von 10 ml.

### Wie Zevalin aussieht und Inhalt der Packung

Zevalin ist ein Kit für ein radioaktives Arzneimittel zur Infusion. Das Kit enthält:

- Eine Ibritumomab-Tiuxetan-Durchstechflasche aus Glas mit 2 ml klarer, farbloser Lösung
- Eine Natriumacetat-Durchstechflasche aus Glas mit 2 ml klarer, farbloser Lösung
- Eine Formulierungspuffer-Durchstechflasche aus Glas mit 10 ml klarer, gelber bis bernsteinfarbener Lösung
- Eine Reaktionsflasche (leer)

### Pharmazeutischer Unternehmer

Ceft Biopharma s.r.o.

Trtinova 260/1

Čakovice, 196 00 Praha 9

Tschechische Republik

### Hersteller

CIS bio international

RN 306- Saclay

B.P. 32

91192 Gif-sur-Yvette Cedex

Frankreich

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.