

**ALLEGATO 1**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zevalin 1,6 mg/ml, kit per preparazioni radiofarmaceutiche per infusione.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Zevalin è fornito sotto forma di kit per radiomarcare l'ibritumomab tiuxetano con ittrio-90.

Il kit contiene un flaconcino di ibritumomab tiuxetano, un flaconcino di sodio acetato, un flaconcino di soluzione tampone, un flaconcino per reazione vuoto. Il radionuclide non è parte del kit.

Un flaconcino di ibritumomab tiuxetano contiene 3,2 mg di ibritumomab tiuxetano\* in 2 ml di soluzione (1,6 mg per ml).

\* anticorpo monoclonale murino IgG<sub>1</sub> prodotto con tecnica del DNA ricombinante in una linea cellulare di ovario di Criceto Cinese (CHO) e coniugato con l'agente chelante MX-DTPA

La formulazione finale dopo la radiomarcatura contiene 2,08 mg di ibritumomab tiuxetano [<sup>90</sup>Y] in un volume totale di 10 ml.

### *Eccipienti*

Questo medicinale può contenere fino a 28 mg di sodio per dose, a seconda della concentrazione di radioattività. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Kit per preparazioni radiofarmaceutiche per infusione.

Flaconcino con ibritumomab tiuxetano: soluzione limpida e incolore.

Flaconcino con sodio acetato: soluzione limpida e incolore.

Flaconcino con soluzione tampone: soluzione limpida di colore da giallo ad ambrato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Zevalin è indicato negli adulti.

Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] è indicato come terapia di consolidamento dopo l'induzione della remissione in pazienti con linfoma follicolare non pretrattati. Il beneficio di Zevalin dopo rituximab in associazione con la chemioterapia non è stato stabilito.

Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non-Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+ recidivanti o refrattari a rituximab.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] deve essere preso in consegna, manipolato e somministrato solamente da personale qualificato e deve essere preparato in conformità sia ai requisiti di sicurezza radiologica, sia ai requisiti di qualità farmaceutica (per ulteriori dettagli vedere anche i paragrafi 4.4, 6.6 e 12).

## Posologia

Zevalin deve essere usato dopo un pre-trattamento con rituximab. Per istruzioni dettagliate sull'uso del rituximab consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Il regime terapeutico consiste di due somministrazioni endovenose di rituximab e di una somministrazione di soluzione di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y], nell'ordine seguente:

Giorno 1: infusione endovenosa di 250 mg/m<sup>2</sup> di rituximab.

Giorno 7 o 8 o 9:

- infusione endovenosa di 250 mg/m<sup>2</sup> di rituximab poco prima (entro 4 ore) della somministrazione di soluzione di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y].
- infusione endovenosa di 10 minuti di soluzione di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y]

*Uso ripetuto:* non sono disponibili dati sul trattamento ripetuto dei pazienti con Zevalin.

La dose di radiazioni raccomandata di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] è:

*Trattamento del linfoma non Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+, recidivo o refrattario a rituximab:*

- pazienti con  $\geq 150.000$  piastrine/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg di peso corporeo.
- pazienti con 100.000-150.000 piastrine/mm<sup>3</sup>: 11 MBq/kg di peso corporeo.

La dose massima non deve superare 1200 MBq.

*Uso ripetuto:* non sono disponibili dati sul trattamento ripetuto dei pazienti con Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y].

*Terapia di consolidamento dopo induzione della remissione in pazienti con linfoma follicolare non trattati in precedenza:*

- pazienti con  $\geq 150.000$  piastrine/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg, fino a un massimo di 1.200 MBq.
- Per i pazienti con meno di 150.000 piastrine per mm<sup>3</sup>, vedere paragrafo 4.4.

*Uso ripetuto:* non sono disponibili dati sul trattamento ripetuto dei pazienti con Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y].

## Popolazioni speciali

### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Zevalin non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

### *Anziani*

Per i pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) sono disponibili dati limitati. Nel complesso non sono state osservate differenze tra questi pazienti e i pazienti più giovani per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia.

### *Pazienti con compromissione epatica*

La sicurezza e l'efficacia non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica.

### *Pazienti con compromissione renale*

La sicurezza e l'efficacia non sono state studiate nei pazienti con compromissione renale.

## Modo di somministrazione

La soluzione di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] deve essere preparata come descritto nel paragrafo 12.

Prima della somministrazione, la percentuale di radioincorporazione della soluzione preparata di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] deve essere determinata come descritto nel paragrafo 12.

La preparazione non deve essere somministrata se la purezza radiochimica media è inferiore al 95%.

La soluzione preparata deve essere somministrata come infusione endovenosa lenta nell'arco di 10 minuti.

L'infusione non deve essere somministrata come bolo endovenoso.

Zevalin può essere infuso direttamente interrompendo il flusso dalla sacca per infusione e infondendolo direttamente nella linea di infusione. Un filtro da 0,2 o 0,22 micron a basso legame proteico deve essere inserito tra il paziente e la via di infusione. La linea di infusione deve essere risciacquata con almeno 10 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) dopo l'infusione di Zevalin.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità all'ibritumomab tiuxetano, all'ittrio cloruro o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità al rituximab o ad altre proteine di origine murina.
- Durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Poiché il regime di Zevalin include il rituximab, vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questo farmaco.

La soluzione di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] deve essere presa in consegna, manipolata e somministrata solamente da personale qualificato provvisto delle dovute autorizzazioni governative per l'uso e la manipolazione di radionuclidi in una struttura clinica appositamente designata. La ricezione, la preparazione, l'uso, il trasporto, la conservazione e lo smaltimento sono soggetti alle disposizioni e/o alle relative autorizzazioni/licenze da parte delle autorità locali ufficiali preposte. I radiofarmaci devono essere preparati dall'utilizzatore in modo da soddisfare sia i requisiti di sicurezza radiologica, sia i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate appropriate misure asettiche, in conformità alle norme di Buona fabbricazione (GMP) per i prodotti farmaceutici. Le infusioni devono essere effettuate sotto la stretta supervisione di un medico esperto e con pronta disponibilità di misure per la rianimazione (per le precauzioni per i radiofarmaci vedere anche i paragrafi 4.2 e 12).

Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] non deve essere somministrato ai pazienti che siano a rischio di sviluppare tossicità ematologiche pericolose per la loro vita.

Zevalin non deve essere somministrato nei casi riportati di seguito, poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite:

- pazienti nei quali più del 25% del midollo osseo sia infiltrato dalle cellule del linfoma
- precedente radioterapia con irradiazione su oltre il 25 % del midollo osseo attivo
- conta piastrinica <100.000/mm<sup>3</sup> (monoterapia) e <150.000/mm<sup>3</sup> (terapia di consolidamento)
- conta dei neutrofili < 1.500/mm<sup>3</sup>
- precedente trapianto di midollo osseo o infusione di cellule staminali

#### • *Tossicità ematologica*

È richiesta particolare cautela riguardo al rischio di deplezione midollare. Nella maggior parte dei pazienti, la somministrazione di Zevalin (dopo pre-trattamento con rituximab) causa grave e prolungata citopenia, normalmente reversibile (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, dopo il trattamento con Zevalin, l'emocromo completo con conta piastrinica deve essere monitorato settimanalmente fino al recupero dei valori o come da indicazione clinica. Il rischio di tossicità ematologica può essere aumentato dopo un precedente regime terapeutico comprendente fludarabina (per ulteriori dettagli, vedere il paragrafo 4.5).

- *Trattamento con fattori di crescita*

I pazienti non devono ricevere una terapia con fattori della crescita, come G-CSF, nelle 3 settimane precedenti la somministrazione di Zevalin e nelle 2 settimane seguenti il completamento del trattamento, in modo da poter determinare correttamente la riserva midollare adeguata e per via della potenziale sensibilità alle radiazioni delle cellule mieloidi in rapida proliferazione (vedere anche paragrafo 4.5).

- *Anticorpi umani anti-murini*

I pazienti che hanno ricevuto anticorpi murini prima del trattamento con Zevalin devono essere valutati per la possibile presenza di anticorpi umani anti-murini (HAMA). I pazienti che abbiano sviluppato tali anticorpi possono presentare reazioni allergiche o di ipersensibilità quando vengono trattati con Zevalin o con altre proteine di origine murina.

In generale dopo l'uso di Zevalin, i pazienti devono essere sottoposti alla ricerca degli HAMA prima di un qualsiasi ulteriore trattamento con proteine di origine murina.

- *Reazioni da infusione*

Durante o dopo la somministrazione di Zevalin in seguito a pre-trattamento con rituximab possono verificarsi reazioni da infusione. I segni e sintomi delle reazioni da infusione possono comprendere capogiro, tosse, nausea, vomito, eruzione cutanea, prurito, tachicardia, astenia, piressia e brividi (vedere paragrafo 4.8). In caso di potenziale reazione da infusione grave il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

- *Ipersensibilità*

Dopo somministrazione di Zevalin si osservano comunemente reazioni di ipersensibilità. Le reazioni di ipersensibilità gravi, comprendenti l'anafilassi, si manifestano in < 1% dei pazienti (vedere anche paragrafo 4.8). In caso di reazioni da ipersensibilità, l'infusione di Zevalin deve essere interrotta immediatamente. Nell'eventualità di una reazione allergica durante la somministrazione di rituximab o Zevalin, devono essere prontamente disponibili medicinali per il trattamento delle reazioni di ipersensibilità, quali adrenalina, antistaminici e corticosteroidi.

- *Reazioni mucocutanee gravi*

Sono state segnalate severe reazioni a carico delle mucose e della cute, inclusa la Sindrome di Stevens-Johnson, talvolta ad esito fatale, associate a Zevalin dopo pre-trattamento con rituximab. La comparsa delle reazioni variava da giorni a mesi. Nei pazienti che mostrano una reazione mucocutanea grave il trattamento deve essere interrotto.

- *Contracezione*

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali circa gli effetti sulla fertilità e la funzione riproduttiva. Esiste il rischio potenziale che le radiazioni ionizzanti di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] abbiano effetti tossici sulle gonadi femminili e maschili. Per la natura del composto, le donne in età fertile, così come gli uomini, devono adottare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Zevalin e fino a 12 mesi dopo il trattamento (vedere anche paragrafi 4.6 e 5.2).

- *Immunizzazione*

Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia dell'immunizzazione con alcun vaccino, in particolare quelli virali vivi, dopo la terapia con Zevalin. A causa del rischio potenziale di infezioni virali, non è raccomandata la somministrazione di vaccini virali vivi ai pazienti recentemente trattati con Zevalin (vedere paragrafo 4.5). La potenziale limitazione della capacità di generare una risposta umorale primaria o anamnesticca a qualsiasi vaccino dopo il trattamento con Zevalin deve essere tenuta in considerazione.

- *LNH con interessamento del SNC*

Non sono disponibili dati relativi a pazienti con linfoma del SNC, in quanto tali pazienti non sono stati inclusi negli studi clinici. Pertanto, l'uso di Zevalin non è raccomandato nei pazienti con LNH e interessamento del SNC.

- *Stravasos*

Durante l'iniezione di Zevalin è necessario uno stretto monitoraggio riguardo ad un eventuale stravasos, al fine di evitare danni tissutali da radiazioni. In presenza di segni o sintomi di stravasos, interrompere immediatamente l'infusione e continuare in un'altra vena.

- *Tumori maligni secondari*

L'uso di Zevalin è associato a un aumento del rischio di tumori maligni secondari, tra cui leucemia mieloide acuta (LMA) e sindrome mielodisplastica (SMD) (vedere anche paragrafo 4.8).

- *Eccipienti*

La soluzione finale di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] contiene fino a 28 mg di sodio per dose, a seconda della concentrazione di radioattività. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non ci sono interazioni conosciute con altri medicinali. Non sono stati effettuati studi d'interazione.

I pazienti non devono ricevere una terapia con fattori della crescita, come G-CSF, nelle 3 settimane precedenti la somministrazione di Zevalin e nelle 2 settimane seguenti il completamento del trattamento (vedere anche paragrafo 4.4).

In uno studio clinico in cui Zevalin è stato somministrato come consolidamento dopo una precedente chemioterapia di prima linea, è stata osservata una maggiore frequenza di neutropenia e trombocitopenia gravi e prolungate nei pazienti che avevano ricevuto Zevalin entro 4 mesi da una chemioterapia combinata di fludarabina con mitoxantrone e/o ciclofosfamide, rispetto ai pazienti sottoposti ad altra chemioterapia. Il rischio di tossicità ematologica può pertanto essere superiore qualora Zevalin venga somministrato a breve distanza (< 4 mesi) da un regime terapeutico contenente fludarabina (vedere anche paragrafo 4.4).

Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia dell'immunizzazione con qualsiasi vaccino, in particolare con vaccini virali vivi, dopo la terapia con Zevalin (vedere anche il paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### ***Gravidanza***

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con ibritumomab tiuxetano. Poiché è noto che le IgG passano la barriera placentare, e a causa del rischio significativo associato alle radiazioni, Zevalin è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Prima dell'inizio del trattamento nelle donne, è necessario escludere una gravidanza.

Qualsiasi donna che abbia saltato una mestruazione deve essere considerata in gravidanza fino a prova contraria e quindi devono essere prese in considerazione terapie alternative che non comprendano radiazioni ionizzanti.

Le donne in età fertile e gli uomini devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 12 mesi dopo il trattamento con Zevalin.

##### ***Allattamento***

Non è noto se l'ibritumomab tiuxetano sia escreto nel latte materno, tuttavia è noto che le IgG materne sono escrete nel latte materno. Le donne devono quindi interrompere l'allattamento poiché non è noto il potenziale di assorbimento e di immunosoppressione nel neonato. Zevalin deve essere usato dopo un pre-trattamento con rituximab per il quale l'allattamento non è raccomandato durante il trattamento e nei 12 mesi successivi. (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di rituximab per una guida dettagliata sul suo uso).

### ***Fertilità***

Non sono stati condotti studi su animali per determinare gli effetti di Zevalin sulla fertilità maschile o femminile. Esiste il rischio potenziale che le radiazioni ionizzanti di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] abbiano effetti tossici sulle gonadi femminili e maschili (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). I pazienti devono essere informati che la fertilità può essere influenzata e i pazienti maschi potrebbero voler considerare la criopreservazione del seme.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Zevalin potrebbe influire sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari poiché le vertigini rappresentano un effetto indesiderato comune.

### **4.8 Effetti indesiderati**

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione del cancro e al potenziale sviluppo di difetti ereditari. In tutti i casi è necessario assicurarsi che i rischi provocati dalle radiazioni siano inferiori a quelli della stessa malattia.

Poiché Zevalin è utilizzato dopo pre-trattamento con rituximab (per dettagli vedere paragrafo 4.2), consultare anche le istruzioni per l'uso del rituximab.

Il profilo di sicurezza complessivo di Zevalin dopo pre-trattamento con rituximab si basa sui dati ottenuti in cinque studi clinici con 349 pazienti affetti da linfoma non Hodgkin recidivo o refrattario a cellule B di basso grado, follicolare o trasformato, sui dati ottenuti in uno studio con 204 pazienti trattati con Zevalin come terapia di consolidamento dopo induzione della remissione di prima linea, e sulla sorveglianza post-marketing.

Le reazioni avverse al farmaco osservate più comunemente nei pazienti trattati con Zevalin dopo pre-trattamento con rituximab sono trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia, anemia, infezioni, piressia, nausea, astenia, brividi, petecchie e affaticamento.

Le reazioni avverse più gravi osservate nei pazienti trattati con Zevalin dopo pre-trattamento con rituximab sono le seguenti:

- Citopenia grave e prolungata (vedere anche "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego")
- Infezioni
- Emorragia durante la fase di trombocitopenia
- Gravi reazioni mucocutanee (vedere anche "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego")
- Sindrome mielodisplastica / leucemia mieloide acuta

Per ciascuna delle seguenti reazioni avverse gravi sono stati osservati esiti fatali. Le segnalazioni derivano da studi clinici o dall'esperienza post-marketing.

- Infezione
- Sepsi
- Polmonite
- Sindrome mielodisplastica / leucemia mieloide acuta
- Anemia
- Pancitopenia
- Emorragia durante la fase di trombocitopenia
- Emorragia endocranica durante la fase di trombocitopenia
- Reazioni mucocutanee, compresa la sindrome di Stevens-Johnson

La frequenza delle reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate a Zevalin dopo pre-trattamento con rituximab è riportata nella tabella seguente. Queste reazioni avverse si basano sui dati ottenuti in cinque studi clinici con 349 pazienti affetti da linfoma non Hodgkin recidivo o refrattario a cellule B di basso grado, follicolare o trasformato. Inoltre, le reazioni avverse contrassegnate con \*\* sono state osservate nello studio condotto con 204 pazienti trattati con Zevalin

come terapia di consolidamento dopo induzione della remissione di prima linea, ove indicato. Le reazioni avverse individuate solo durante la sorveglianza post-marketing, per le quali la frequenza non può essere stimata, sono riportate alla voce “non nota”.

Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate in base alla frequenza e per sistemi e organi (MedDRA).

Le classi di frequenza sono definite secondo le seguenti convenzioni:  
(molto comune  $\geq 1/10$ , comune  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ , raro  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto raro  $< 1/10.000$ ).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse osservate in studi clinici o durante la sorveglianza post-marketing in pazienti trattati con Zevalin dopo pre-trattamento con rituximab

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezioni*	Sepsi*, Polmonite*, Infezioni delle vie urinarie, Candidiasi orale			
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>		Dolore tumorale, Sindrome mielodisplastica / Leucemia mieloide acuta*, **		Meningioma	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Trombocitopenia, Leucocitopenia, Neutropenia, Anemia*	Neutropenia febbrile, Pancitopenia, Linfocitopenia			
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Reazione di ipersensibilità			
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia			
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Ansia, Insonnia			
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiro, Cefalea			
<b>Patologie cardiache</b>			Tachicardia		
<b>Patologie vascolari</b>	Petecchie**	Emorragia con trombocitopenia* Ipertensione** Ipotensione**		Emorragia intracranica con trombocitopenia*	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Tosse, Rinite			
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Vomito, Dolore addominale, Diarrea, Dispepsia, Irritazione alla gola, Costipazione			
<b>Patologie dell'apparato</b>		Amenorrea**			



Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
riproduttivo e della mammella					
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, Prurito			Reazioni mucocutanee (compresa la sindrome di Stevens-Johnson)*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, Mialgia, Dolore alla schiena, Dolore al collo			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, Piressia, Rigidità Affaticamento**	Dolore, Sintomi simil-influenzali, Malessere, Edema periferico, Aumentata sudorazione			Stravasamento con conseguente reazione nella sede di infusione, danno ai tessuti circostanti il linfoma e complicanze dovute a gonfiore del linfoma
* sono stati osservati esiti fatali ** osservato in uno studio condotto con 204 pazienti trattati con Zevalin come terapia di consolidamento dopo induzione della remissione con terapia di prima linea					

L'elenco contiene il termine MedDRA più adeguato a descrivere una determinata reazione, nonché il suo sinonimo e le condizioni correlate.

- **Patologie del sistema emolinfopoietico**  
La tossicità ematologica è stata osservata molto comunemente negli studi clinici ed è un fattore limitante la dose (vedere anche il paragrafo “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”). Il tempo mediano al nadir delle piastrine e dei granulociti è stato di circa 60 giorni dopo l'inizio del trattamento. In studi clinici con l'indicazione di LNH recidivo o refrattario è stata osservata trombocitopenia di grado 3 o 4 con tempi di recupero mediani di 13 e 21 giorni e neutropenia di grado 3 o 4 con tempi di recupero mediani di 8 e 14 giorni. In seguito alla terapia di consolidamento con Zevalin dopo induzione della remissione di prima linea, il tempo mediano di recupero è stato di 20 giorni e 35 giorni per la trombocitopenia di grado 3 o 4 e di 20 giorni e 28 giorni per la neutropenia di grado 3 o 4.
- **Infezioni ed infestazioni**
  - Dati ottenuti in cinque studi condotti con 349 pazienti affetti da linfoma non Hodgkin recidivo o refrattario di basso grado, follicolare o trasformato:  
Nelle prime 13 settimane dopo il trattamento con Zevalin, molto comunemente i pazienti hanno sviluppato infezioni. Comunemente sono state osservate infezioni di grado 3 o 4. Durante il follow up, le infezioni si sono verificate comunemente. Tra queste, le infezioni di grado 3 sono state comuni, le infezioni di grado 4 non comuni.
  - Dati ottenuti in 204 pazienti trattati con Zevalin come terapia di consolidamento dopo induzione della remissione di prima linea:  
Le infezioni sono state osservate comunemente.  
Le infezioni possono essere batteriche, micotiche, virali e da riattivazione di virus latenti.
- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Sono stati segnalati casi di stravasamento con conseguenti reazioni nella sede di infusione, come dermatite, desquamazione e ulcera.

Le radiazioni associate a Zevalin possono causare danni ai tessuti circostanti il linfoma e complicanze dovute a rigonfiamento del linfoma.

- Disturbi del sistema immunitario  
Dati ottenuti in cinque studi condotti con 349 pazienti affetti da linfoma non Hodgkin recidivo o refrattario di basso grado, follicolare o trasformato:  
Dopo somministrazione di Zevalin si osservano comunemente reazioni di ipersensibilità. Le reazioni di ipersensibilità gravi (grado 3/4) comprendenti l'anafilassi si verificano in meno dell'1% dei pazienti (vedere anche il paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").
- Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)
  - Tumori maligni secondari

#### LNH recidivo o refrattario:

In undici pazienti su 211 con LNH recidivo o refrattario assegnati al trattamento con Zevalin in quattro studi è stata osservata una sindrome mielodisplastica (SMD)/ leucemia mieloide acuta (LMA).

#### Terapia di consolidamento:

Dall'analisi finale dopo circa 7,5 anni di uno studio che ha esaminato l'efficacia e la sicurezza della terapia di consolidamento con Zevalin, in pazienti con linfoma follicolare in stadio avanzato che avevano risposto alla chemioterapia di prima linea (Studio 4, paragrafo 5.1), dei 204 pazienti che hanno ricevuto Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] dopo la chemioterapia di prima linea, 26 (12,7%) dei pazienti nel braccio Zevalin hanno sviluppato un tumore maligno secondario, rispetto a 14 (6,8%) dei pazienti nel braccio di controllo. A sette pazienti (3,4%, 7/204) è stata diagnosticata SMD/LMA dopo il trattamento con Zevalin, rispetto ad un paziente (0,5%, 1/205) nel braccio di controllo, con un follow-up mediano di 7,3 anni. I decessi imputabili a tumori maligni secondari hanno incluso 8 (3,9%) pazienti nel braccio Zevalin, rispetto a 3 (1,5%) pazienti nel braccio di controllo. I decessi imputabili a SMD/LMA hanno incluso cinque (2,5%) pazienti nel braccio Zevalin, rispetto a nessun paziente nel braccio di controllo.

Il rischio che si sviluppi una mielodisplasia o leucemia secondaria in seguito alla terapia con agenti alchilanti è ben noto.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Nel corso degli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 19,2 MBq/kg di Zevalin. È stata osservata la prevista tossicità ematologica, anche di grado 3 o 4. Tuttavia, i pazienti guariscono da questi sintomi ed il sovradosaggio non risulta associato ad esiti seri o fatali.

Non esiste un antidoto specifico noto per il sovradosaggio con Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y]. Il trattamento consiste nella sospensione di Zevalin ed in una terapia di supporto, che può includere i fattori di crescita. Se disponibili è opportuno somministrare le cellule staminali autologhe come trattamento di supporto per contrastare la tossicità ematologica.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vari radiofarmaceutici terapeutici, codice ATC: V10XX02

#### Meccanismo d'azione

L'ibritumomab tiuxetano è un anticorpo monoclonale IgG<sub>1</sub> kappa ricombinante murino specifico per l'antigene CD20 delle cellule B. L'ibritumomab tiuxetano si lega all'antigene CD20 che si trova sulla superficie dei linfociti B maligni e normali. Durante la maturazione delle cellule B, il CD20 si esprime per la prima volta nello stadio intermedio di sviluppo del linfoblasto B (cellula pre-B), e si perde durante lo stadio finale della maturazione a plasmacellule. Esso non viene liberato dalla superficie della cellula e non internalizza dopo legame con l'anticorpo.

L'ibritumomab tiuxetano radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] si lega in modo specifico alle cellule B che esprimono il CD20, incluse le cellule maligne. L'isotopo ittrio-90 è un puro β-emittente con una penetrazione media della radiazione nei tessuti di circa 5 mm. Da questo deriva la sua capacità di distruggere sia le cellule bersaglio sia quelle vicine.

L'anticorpo coniugato ha una costante di affinità apparente per l'antigene CD20 di circa 17 nM. Il tipo di legame è molto specifico e non vi sono reazioni crociate con altri leucociti o altri tessuti umani.

Il pre-trattamento con rituximab è necessario per eliminare le cellule B circolanti, consentendo così all'ibritumomab tiuxetano radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] di portare in modo più specifico la radiazione a livello delle cellule B del linfoma. Il rituximab è somministrato ad una dose inferiore rispetto a quella approvata per il suo uso in monoterapia.

#### Effetti farmacodinamici

Il trattamento con Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] provoca anche la deplezione delle cellule B CD20+ normali. Studi di farmacodinamica hanno dimostrato che si tratta di un effetto temporaneo; il recupero delle cellule B normali iniziava entro 6 mesi e la mediana delle conte delle cellule B ritornava in un intervallo di normalità entro 9 mesi dal trattamento.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia terapeutica del trattamento con Zevalin è stata valutata nell'ambito di 2 studi clinici multicentrici su un totale di 197 pazienti arruolati. Il trattamento con Zevalin consiste di un ciclo singolo somministrato in 2 giorni di terapia (vedere paragrafo 4.2). È stata inoltre valutata l'efficacia e la sicurezza del trattamento utilizzando una dose ridotta di ibritumomab tiuxetano radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] nell'ambito di un terzo studio clinico nel quale sono stati arruolati un totale di 30 pazienti con moderata trombocitopenia (conte piastriniche comprese tra 100.000 e 149.000/mm<sup>3</sup>).

Il primo studio consisteva in un solo braccio ed è stato condotto su 54 pazienti affetti da linfoma follicolare, refrattari o recidivanti dopo rituximab. Sono stati considerati come refrattari i pazienti che non avevano raggiunto una risposta completa o parziale dopo preventivo trattamento con rituximab, o quelli per i quali il tempo di progressione di malattia (TTP) era risultato inferiore a sei mesi.

L'obiettivo primario di efficacia dello studio era la percentuale di risposta globale (ORR) valutata secondo i criteri dell'International Workshop Response Criteria (IWRC). Gli obiettivi secondari di efficacia includevano invece il tempo alla progressione di malattia (TTP) e la durata della risposta (DR). In un secondo tipo di analisi, che prevedeva il confronto della risposta obiettiva dopo Zevalin rispetto alla precedente terapia con rituximab, la mediana della durata della risposta dopo il trattamento con Zevalin, è risultata di 6 mesi vs 4 mesi per il rituximab. La tabella 1 riassume i dati di efficacia di questo studio.

Il secondo studio era multicentrico, controllato e randomizzato e prevedeva il confronto tra la terapia con Zevalin verso rituximab. Lo studio è stato condotto su 143 pazienti mai trattati con rituximab recidivanti o refrattari affetti da linfoma non Hodgkin (NHL) a cellule B di basso grado, follicolare o

trasformato: 73 pazienti hanno ricevuto il trattamento con Zevalin, mentre gli altri 70 pazienti hanno ricevuto 4 infusioni endovenose settimanali di 375 mg/m<sup>2</sup> di rituximab. L'obiettivo primario di efficacia di questo studio era la valutazione della percentuale di risposta globale (ORR) secondo i criteri dell'IWRC (vedere tabella 2): l'indice di risposta globale è risultato significativamente più alto nei pazienti trattati con Zevalin (80% vs 56%, p= 0,002); gli obiettivi secondari dello studio, durata della risposta e tempo alla progressione, non sono risultati significativamente differenti nei due bracci di trattamento.

**Tabella 2.**  
**Riassunto dei dati di efficacia in pazienti con linfoma non Hodgkin (LNH) recidivo/refrattario di basso grado o follicolare o LNH a cellule B trasformato**

	<b>Studio 1</b>	<b>Studio 2</b>	
	<b>Terapia con Zevalin N = 54</b>	<b>Terapia con Zevalin N = 73</b>	<b>Rituximab N = 70</b>
% di risposta globale	74	80	56
% di risposta completa	15	30	16
% di risposta indeterminata <sup>2</sup> (CRu)	0	4	4
mediana della durata della risposta <sup>3,4</sup> (Mesi) [intervallo <sup>5</sup> ]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
mediana del tempo alla progressione di malattia <sup>3,6</sup> (Mesi) [Intervallo <sup>5</sup> ]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]

<sup>1</sup>IWRC: criteri di risposta secondo l'International Workshop Response Criteria.

<sup>2</sup>CRu: risposta completa indeterminata.

<sup>3</sup>Valutata nell'ambito del periodo di osservazione.

<sup>4</sup>Durata della risposta: intervallo dall'insorgenza della risposta alla progressione di malattia.

<sup>5</sup>“+” indica la permanenza dello stato di remissione.

<sup>6</sup>Tempo alla progressione: intervallo dalla prima infusione alla progressione di malattia.

Il terzo studio era a singolo braccio ed è stato condotto su 30 pazienti recidivanti o refrattari, affetti da linfoma non-Hodgkin, di basso grado, follicolare o trasformato con moderata trombocitopenia (conta piastrinica compresa tra 100.000-149.000/mm<sup>3</sup>). Erano stati comunque esclusi da questo studio i pazienti con infiltrazione midollare del linfoma  $\geq 25\%$  e/o con ridotta riserva midollare. Sono stati considerati come “pazienti con ridotta riserva midollare” quelli con le seguenti caratteristiche: una precedente terapia mieloablattiva seguita da infusione di cellule staminali; una precedente radioterapia su oltre il 25% del midollo osseo attivo; pazienti con conta piastrinica  $< 100.000/\text{mm}^3$ , o con un numero di neutrofili  $< 1.500/\text{mm}^3$ . In questo studio, è stato utilizzato uno schema posologico modificato, cioè una dose di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] con attività più bassa per peso corporeo (11 MBq/kg). Sono state osservate risposte cliniche obiettive durature (67% ORR; intervallo di confidenza 95%: 48-85%), una mediana della durata della risposta pari a 11,8 mesi (intervallo 4-17 mesi), e una maggiore incidenza di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.8) rispetto ai primi due studi citati.

Nel quarto studio sono state analizzate l'efficacia e la sicurezza di Zevalin come terapia di consolidamento in pazienti con linfoma follicolare in stadio avanzato sensibile alla chemioterapia di prima linea. I principali criteri di inclusione sono stati: linfoma follicolare CD20+ di grado 1 o 2; stadio III o IV alla diagnosi; conta normale di cellule periferiche del sangue; infiltrazione del midollo osseo  $< 25\%$ ; età  $\geq 18$  anni; risposta completa (CR/CRu) o risposta parziale (PR) dopo la chemioterapia di prima linea, accertata tramite esame obiettivo, TAC e biopsia del midollo osseo. Dopo il completamento della terapia di induzione, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere Zevalin (250 mg/m<sup>2</sup> di rituximab il giorno -7 e il giorno 0, seguito il giorno 0 da Zevalin 15 MBq per chilo di

peso corporeo; dose massima 1200 MBq; [n=208]) oppure nessun trattamento successivo (controllo; n=206). Le terapie di induzione hanno compreso CVP n=106, CHOP (-like) n=188, associazioni con fludarabina n=22, clorambucile n=39 e associazioni rituximab-chemioterapia n=59. La sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) è stata calcolata con un follow-up mediano di 2,9 anni. La PFS è aumentata da 13,5 mesi (controllo) a 37 mesi (Zevalin; p<0,0001; HR 0,465). Per sottogruppi di pazienti in PR o CR dopo l'induzione, la PFS mediana è stata, rispettivamente, di 6,3 vs. 29,7 mesi (p<0,0001; HR 0,304) e 29,9 vs. 54,6 mesi (p=0,015; HR 0,613). Dopo consolidamento con Zevalin, nel 77% dei pazienti in PR dopo la terapia di induzione è stata osservata la conversione in CR. Nei pazienti la cui risposta sia passata, dopo il trattamento con Zevalin, da PR a CR, è stato osservato un tempo mediano di sopravvivenza libera da progressione significativamente prolungato (986 giorni) in confronto ai pazienti rimasti in PR (tempo mediano di sopravvivenza libera da progressione di 460 giorni, p=0,0004). In totale, l'87% dei pazienti è stato in CR(u); il 76% in CR e l'11% in CRu.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

In pazienti sottoposti a infusioni endovenose di 250 mg/m<sup>2</sup> di rituximab seguite da infusioni di 15 MBq/kg di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y], la mediana della emivita serica di ibritumomab tiuxetano [<sup>90</sup>Y] è risultata pari a 28 h.

Dal momento che <sup>90</sup>Y forma un complesso stabile con l'ibritumomab tiuxetano, la biodistribuzione del radiomarcato è comparabile a quella dell'anticorpo. L'irradiazione dovuta alle particelle beta emesse da <sup>90</sup>Y penetra di 5 mm il tessuto intorno al radioisotopo.

In studi clinici, la somministrazione di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] dopo pre-trattamento con rituximab comporta una dose di radiazioni significativa sul testicolo. La dose di radiazioni alla quale è stato esposto l'ovaio non è stata stabilita. Esiste il rischio potenziale che la somministrazione di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] dopo pre-trattamento con rituximab abbia effetti tossici sulle gonadi femminili e maschili (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi singole e ripetute.

Le stime della dose di radiazioni assorbita nell'uomo, derivate da studi di biodistribuzione condotti in topi con ibritumomab tiuxetano radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] o [<sup>111</sup>In] predicono una radiazione accettabile sui tessuti umani normali con livelli limitati di irradiazione allo scheletro e al midollo osseo. Il chelante tiuxetano legato all'anticorpo forma un complesso stabile con i radioisotopi ittrio-90 e indio-111 ed è prevista soltanto una degradazione trascurabile dovuta alla radiolisi.

Gli studi di tossicità con dosi singole e ripetute del composto non radioattivo eseguiti in scimmie cynomolgus non hanno indicato alcun altro rischio oltre alla prevista deplezione delle cellule B derivante dall'uso dell'ibritumomab tiuxetano da solo o in combinazione con rituximab.

Non sono stati condotti studi di tossicità sulla riproduzione e lo sviluppo.

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutagenico e carcinogenico di Zevalin. A causa dell'esposizione a radiazioni ionizzanti dovute dalla radiomarcatura del prodotto, il rischio di effetti mutagenici e carcinogenici deve essere tenuto in considerazione.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Flaconcino di ibritumomab tiuxetano:*

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

*Flaconcino di sodio acetato:*

Sodio acetato  
Acqua per preparazioni iniettabili

*Flaconcino di soluzione tampone:*

Disodio fosfato dodecaidrato  
Soluzione di albumina umana  
Acido cloridrico diluito (per regolare il pH)  
Acido pentetico  
Potassio cloruro  
Potassio diidrogeno fosfato  
Sodio cloruro  
Sodio idrossido  
Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 12.

Non sono state osservate incompatibilità tra Zevalin e i sistemi per infusione.

## **6.3 Periodo di validità**

66 mesi.

Si raccomanda l'uso immediato dopo la radiomarcatura. È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica del radiomarcato per 8 ore a 2°C – 8°C e al riparo dalla luce.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare i flaconcini nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

La conservazione dei radiofarmaci deve essere realizzata in accordo alla normativa nazionale vigente per le sostanze radioattive.

Per le condizioni di conservazione del medicinale radiomarcato, vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Zevalin è fornito come kit per la preparazione di ibritumomab tiuxetano radiomarcato con ittrio-90 (<sup>90</sup>Y).

Zevalin contiene ciascuno dei seguenti flaconcini:

*Flaconcino con ibritumomab tiuxetano:* flaconcino in vetro di tipo I con un tappo di gomma (bromobutile rivestita di teflon) contenente 2 ml di soluzione.

*Flaconcino con sodio acetato:* flaconcino in vetro di tipo I con un tappo di gomma (bromobutile rivestita di teflon) contenente 2 ml di soluzione.

*Flaconcino con soluzione tampone:* flaconcino in vetro di tipo I con un tappo di gomma (bromobutile rivestita di teflon) contenente 10 ml di soluzione.

*Flaconcino per reazione:* flaconcino in vetro di tipo I con un tappo di gomma (bromobutile rivestita di teflon).

Confezione da 1 kit.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Avvertenza generale

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati unicamente da persone autorizzate, nei contesti clinici designati. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento di tali farmaci sono assoggettati alle normative e/o alle opportune autorizzazioni rilasciate dall'organizzazione ufficiale di competenza.

I radiofarmaci devono essere preparati secondo modalità che adempiano sia ai requisiti per la sicurezza delle radiazioni, sia ai requisiti per la qualità farmaceutica. Adottare precauzioni asettiche di tipo appropriato.

Il contenuto del kit è destinato esclusivamente all'uso nella preparazione di ibritumomab tiuxetano radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] e non deve essere somministrato direttamente ai pazienti senza prima eseguire la procedura di preparazione.

Per le istruzioni sulla preparazione estemporanea del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Se, in qualsiasi momento nel corso della preparazione di questo prodotto l'intergrità dei contenitori viene compromessa, non utilizzarlo.

Le procedure di somministrazione devono avvenire in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione per il medicinale e il rischio di irradiazione per gli operatori. È obbligatorio usare un'adeguata schermatura.

Prima della preparazione estemporanea, il contenuto del kit non è radioattivo. Tuttavia, dopo l'aggiunta di ittrio-90, si deve mantenere una schermatura adeguata del preparato finale.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Il materiale contaminato deve essere smaltito come residuo radioattivo in accordo alle normative vigenti.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Spectrum Pharmaceuticals B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/03/264/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 gennaio 2004  
Data del rinnovo più recente: 16 gennaio 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## 11. DOSIMETRIA

L'ittrio-90 decade per emissione di particelle beta ad alta energia con un'emivita fisica di 64,1 ore (2,67 giorni). Il prodotto del decadimento radioattivo è lo zirconio-90 stabile. La penetrazione dell'emissione beta ( $\chi_{90}$ ) da parte dell'ittrio-90 nei tessuti è di 5 mm.

Sono state eseguite analisi su campioni di sangue per valutare la dose di radiazione assorbita utilizzando, per l'imaging, Zevalin radiomarcato con [ $^{111}\text{In}$ ] gamma emittente e il programma del software MIRDOSE3. La dose di Zevalin radiomarcato con [ $^{111}\text{In}$ ] rilevata mediante imaging è stata sempre somministrata subito dopo un'infusione di rituximab alla dose di 250 mg/m<sup>2</sup> allo scopo di eliminare le cellule periferiche CD20+ e di ottimizzare la biodistribuzione. Dopo la somministrazione di Zevalin radiomarcato con [ $^{111}\text{In}$ ], sono state eseguite scansioni su tutto il corpo fino a otto intervalli di tempo, acquisendo immagini sia anteriori che posteriori. Per calcolare i tempi di permanenza nel midollo rosso, sono stati prelevati campioni di sangue fino ad otto volte in un intervallo di tempo.

Sulla base di studi di dosimetria con Zevalin radiomarcato con [ $^{111}\text{In}$ ], la quantità stimata di radiazione ai singoli organi dopo la somministrazione di Zevalin radiomarcato con [ $^{90}\text{Y}$ ] alle dosi di 15 MBq/kg e di 11 MBq/kg è stata calcolata secondo la Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) (Tabella 3). Le dosi stimate di radiazione assorbita dagli organi sani sono risultate sostanzialmente inferiori ai limiti superiori di sicurezza. I risultati relativi alla dosimetria su singoli pazienti non sono risultati predittivi della tossicità di Zevalin radiomarcato con [ $^{90}\text{Y}$ ].



**Tabella 3.**  
**Stima delle dosi di radiazione assorbita dopo Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y]**

Organo	[ <sup>90</sup> Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Mediana	Intervallo
Milza <sup>1</sup>	9,4	1,8 - 20,0
Fegato <sup>1</sup>	4,8	2,9 - 8,1
Parete dell'intestino crasso inferiore <sup>1</sup>	4,7	3,1 - 8,2
Parete dell'intestino crasso superiore <sup>1</sup>	3,6	2,0 - 6,7
Parete del cuore <sup>1</sup>	2,9	1,5 - 3,2
Polmoni <sup>1</sup>	2,0	1,2 - 3,4
Testicoli <sup>1</sup>	1,5	1,0 - 4,3
Intestino tenue <sup>1</sup>	1,4	0,8 - 2,1
Midollo rosso <sup>2</sup>	1,3	0,6 - 1,8
Parete della vescica <sup>3</sup>	0,9	0,7 - 1,3
Superficie ossea <sup>2</sup>	0,9	0,5 - 1,2
Ovario <sup>3</sup>	0,4	0,3 - 0,5
Utero <sup>3</sup>	0,4	0,3 - 0,5
Ghiandola surrenale <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Cervello <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Mammella <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Parete della colecisti <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Muscolo <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Pancreas <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Cute <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Stomaco <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Timo <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Tiroide <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Reni <sup>1</sup>	0,1	0,0 - 0,3
Tutto il corpo <sup>3</sup>	0,5	0,4 - 0,7

<sup>1</sup> Area di interesse: organo.

<sup>2</sup> Area di interesse: osso sacro

<sup>3</sup> Area di interesse: tutto l'organismo

## 12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Leggere attentamente e per intero le istruzioni prima di iniziare la procedura di preparazione.

È necessario adottare, in condizioni di sterilità, le opportune precauzioni per la manipolazione di materiale radioattivo.

Durante la preparazione e la determinazione della purezza radiochimica di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] devono essere indossati guanti impermeabili.

Devono essere adottate le misure previste dalle disposizioni locali per la protezione dalle radiazioni, in quanto la somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone dovuti a radiazioni esterne o contaminazione da spruzzi di urina, vomito ecc.

### Caratteristiche dell'ittrio-90

- Si raccomandano le seguenti caratteristiche minime per l'ittrio-90:

Concentrazione radioattiva al momento dell'uso	1,67 - 3,34 GBq/ml
Attività estraibile totale rilasciabile al momento dell'uso	≥ 1,48 GBq pari a 0,44 - 0,89 ml di soluzione di ittrio-90
Concentrazione HCl	0,035-0,045 M
Identificazione del cloruro	Positiva
Identificazione dell'ittrio	Positiva
Purezza radiochimica della soluzione di ittrio-90 cloruro	≥ 95% di ittrio-90 ionico libero
Endotossine batteriche	≤ 150 EU/ml
Sterilità	Nessuna crescita
Purezza del radionuclide contenuto in stronzio-90	≤ 0,74 MBq stronzio-90 / 37 GBq ittrio-90
Impurezze metalliche	
Metalli totali*	≤ 50 ppm
Metalli singoli*	≤ 10 ppm ciascuno

\* I metalli da includere dipendono da specifici processi di fabbricazione. Il controllo di questi metalli può essere effettuato sia durante la convalida di processo sia durante i test di rilascio.

- Ulteriori test che potrebbero essere richiesti per la valutazione dell'idoneità:

Impurezze specifiche del processo	
Carbone organico totale (chelanti organici)	Inferiore al limite di determinazione quantitativa*
Residui del processo (ammoniaca, nitrati)	Inferiore al limite di determinazione quantitativa*
Impurezze alfa totali	Inferiore al limite di determinazione quantitativa*

Altre impurezze beta totali (non stronzio-90)	Inferiore al limite di determinazione quantitativa*
Impurezze gamma totali	Inferiore al limite di determinazione quantitativa*

\* Deve essere incluso come test di rilascio oppure controllato durante la convalida di processo se superiore al limite di determinazione quantitativa indicato sopra

### **Istruzioni per la radiomarcatura di Zevalin con ittrio-90:**

Per la preparazione di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] è necessario usare ittrio-90 cloruro sterile e apirogeno secondo le caratteristiche di cui sopra.

Prima di radiomarcare, portare il kit freddo Zevalin a temperatura ambiente di 25°C.

Pulire i tappi di gomma di tutti i flaconcini del kit freddo e del flaconcino di ittrio-90 cloruro con un batuffolo imbevuto di alcol e lasciare asciugare all'aria

Trasferire il flaconcino per reazione del kit freddo dentro una schermatura idonea (plastica rivestita di piombo).

#### *Passaggio 1: Trasferire la soluzione di sodio acetato nel flaconcino di reazione*

Usando una siringa sterile da 1 ml, trasferire la soluzione di sodio acetato nel flaconcino per reazione. Il volume della soluzione di sodio acetato deve essere 1,2 volte il volume di ittrio-90 cloruro da trasferire nel passaggio 2.

#### *Passaggio 2: Trasferire l'ittrio-90 cloruro nel flaconcino di reazione*

Trasferire asetticamente 1500 MBq di ittrio-90 cloruro con una siringa sterile da 1 ml nel flaconcino per reazione contenente sodio acetato trasferito nel passaggio precedente. Miscelare completamente, rivestendo l'intera superficie interna del flaconcino. Miscelare invertendo e roteando il contenitore, evitando di provocare schiuma o di agitare la soluzione

#### *Passaggio 3: Trasferire la soluzione di ibritumomab tiuxetano nel flaconcino di reazione.*

Usando una siringa sterile da 2-3 ml, trasferire 1,3 ml di soluzione di ibritumomab tiuxetano nel flaconcino per reazione. Miscelare completamente permeando l'intera superficie interna del flaconcino. Miscelare invertendo e roteando il contenitore, evitando di provocare schiuma o di agitare la soluzione.

Incubare la soluzione di ittrio-90 cloruro/acetato/ibritumomab tiuxetano a temperatura ambiente per cinque minuti. Un tempo di marcatura superiore a sei minuti o inferiore a quattro minuti risulteranno in una radioincorporazione non idonea.

#### *Passaggio 4: Aggiungere la soluzione tampone al flaconcino di reazione*

Usando una siringa da 10 ml con un ago di grande calibro (18-20 G), prelevare la soluzione tampone che risulterà in un volume complessivo di 10 ml.

Dopo 5 minuti di incubazione, rimuovere dal flaconcino di reazione lo stesso volume di aria della soluzione tampone da aggiungere in modo da normalizzare la pressione e, subito dopo, aggiungere delicatamente la soluzione tampone lasciandola colare lungo le pareti del flaconcino di reazione per terminare l'incubazione. Non provocare schiuma, scuotere o agitare la miscela.

*Passaggio 5: Analizzare la soluzione di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] per la sua radioattività specifica.*

La purezza radiochimica della preparazione radiomarcata è valida se più del 95% dell'ittrio-90 è legato all'anticorpo monoclonale.

Prima della somministrazione al paziente, deve essere controllata la percentuale di radioincorporazione del preparato Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] secondo la procedura seguente.

Attenzione: La dose per il paziente non deve eccedere 1200 MBq.

#### Istruzioni per determinare la percentuale di radioincorporazione

Il test di radioincorporazione per il controllo della purezza radiochimica viene eseguito mediante Cromatografia su Strato Sottile Istantanea - Instant Thin Layer Chromatography (ITLC) - e deve essere eseguito nel modo seguente.

*Materiale necessario non fornito nel kit di Zevalin:*

- Cella di sviluppo per cromatografia
- Fase mobile: soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), non batteriostatica
- Lastra per ITLC (es. strisce cromatografiche ITLC TEC-Control, Biodex, Shirley, New York, USA, Art. n. 150-772 o equivalente, dimensioni: circa 0,5-1 cm x 6 cm)
- Flaconi per scintillazione
- Miscela liquida per scintillazione (es. Ultima Gold, catalog n. 6013329, Packard Instruments, USA o equivalente)

#### Procedura analitica:

1) Trasferire circa 0,8 ml di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) nella cella di sviluppo assicurandosi che il liquido non tocchi la linea di origine di 1,4 cm sulla lastra per ITLC.

2) Usando una siringa per insulina da 1 ml, con ago da 25 a 26 G, depositare una goccia (7-10 µL) di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] sulla linea di origine della lastra ITLC. Eseguire tre cromatografie ITLC una per volta. Può essere necessario diluire (1:100) prima dell'applicazione di Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] sulle lastre ITLC.

3) Trasferire la lastra ITLC nella cella di sviluppo e lasciare che il fronte del solvente migri fino a superare il segno di 5,4 cm.

4) Rimuovere la lastra ITLC e tagliarla a metà in corrispondenza della linea di taglio a 3,5 cm. Disporre ciascuna metà in flaconi singoli per scintillazione ai quali devono essere aggiunti 5 ml di liquido per scintillazione (es. Ultima Gold, catalogo n. 6013329, Packard Instruments, USA o equivalente). Eseguire le conte per ciascun flacone con un contatore beta, o con un contatore appropriato, per un minuto (CPM), registrare le conte nette, corrette per il rumore di fondo.

5) Calcolare la purezza radiochimica media (RCP) come segue:

$$6) \text{ Media \% RCP} = \frac{\text{metà inferiore dei CPM netti} \times 100}{\text{metà superiore dei CPM netti} + \text{metà inferiore dei CPM netti}}$$

7) Se la purezza radiochimica media risulta inferiore al 95%, la preparazione non deve essere somministrata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 1.1 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zevalin 1,6 mg/ml kit per preparazioni radiofarmaceutiche per infusione  
Ibritumomab tiuxetano [<sup>90</sup>Y]

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 3,2 mg di ibritumomab tiuxetano\* da diluire in 2 ml di soluzione (1,6 mg per ml).

\*anticorpo monoclonale murino IgG<sub>1</sub> ricombinante, prodotto con tecnica del DNA ricombinante in una linea cellulare di ovaio di Criceto cinese (CHO) e coniugato con l'agente chelante MX-DTPA

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

*Flaconcino con ibritumomab tiuxetano:*

Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

*Flaconcino con sodio acetato:*

Sodio acetato  
Acqua per preparazioni iniettabili

*Flaconcino con soluzione tampone:*

Soluzione di albumina umana  
Sodio cloruro  
Disodio fosfato dodecaidrato  
Sodio idrossido  
Potassio diidrogeno fosfato  
Potassio cloruro  
Acido pentetico  
Acido cloridrico diluito  
Acqua per preparazioni iniettabili

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Kit per preparazioni radiofarmaceutiche per infusione

Un flaconcino di ibritumomab tiuxetano

2 ml di soluzione di sodio acetato

10 ml di soluzione tampone

Flaconcino per reazione vuoto (10 ml)

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usa endovenoso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Deve essere somministrato esclusivamente da personale autorizzato.

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

Si raccomanda l'uso immediato dopo la radiomarcatura. È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica del radiomarcato per 8 ore a 2°C – 8°C e al riparo dalla luce.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.  
Conservare i flaconcini nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.  
I materiali contaminati devono essere smaltiti come rifiuti radioattivi secondo le modalità autorizzate.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Spectrum Pharmaceuticals B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/03/264/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO CON SOLUZIONE DI IBRITUMOMAB TIUXETANO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Zevalin 1,6 mg/ml kit per preparazioni radiofarmaceutiche  
Soluzione di ibritumomab tiuxetano  
Infusione endovenosa, dopo preparazione.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3,2 mg/2 ml

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLAONCINO CON SODIO ACETATO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Zevalin 1,6 mg/ml kit per preparazioni radiofarmaceutiche  
Soluzione di sodio acetato  
Infusione endovenosa, dopo preparazione.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

2 ml

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO CON SOLUZIONE TAMPONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Zevalin 1,6 mg/ml kit per preparazioni radiofarmaceutiche  
Soluzione tampone  
Infusione endovenosa, dopo preparazione.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

10 ml

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO DI REAZIONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Zevalin 1,6 mg/ml kit per preparazioni radiofarmaceutiche  
Flaconcino di reazione  
Infusione endovenosa, dopo preparazione.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

Vuoto

**6. ALTRO**



## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### **Zevalin 1,6 mg/ml, kit per preparazioni radiofarmaceutiche per infusione Ibritumomab tiuxetano [<sup>90</sup>Y]**

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Zevalin e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Zevalin
3. Come usare Zevalin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zevalin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. CHE COS'È ZEVALIN E A COSA SERVE**

Questo medicinale è un prodotto radiofarmaceutico destinato esclusivamente alla terapia.

Zevalin è un kit per la preparazione del principio attivo ibritumomab tiuxetano [<sup>90</sup>Y], un anticorpo monoclonale marcato con la sostanza radioattiva ittrio 90 (<sup>90</sup>Y). Zevalin si lega a una proteina (CD20) presente sulla superficie di determinati globuli bianchi (cellule B) e le uccide tramite irradiazione.

Zevalin viene utilizzato per trattare i pazienti affetti da determinati tipi di linfoma non Hodgkin a cellule B (LNH a cellule B CD20+ a basso grado o trasformato) se un trattamento precedente con rituximab, un altro anticorpo monoclonale, non è stato efficace o non è più efficace (malattia refrattaria o recidiva).

Zevalin viene utilizzato anche nei pazienti con linfoma follicolare mai trattati in precedenza. È utilizzato come terapia di **consolidamento** per migliorare la riduzione del numero di cellule di linfoma (remissione) ottenuta con il regime di chemioterapia iniziale.

L'uso di Zevalin comporta l'esposizione a piccole quantità di radioattività. Il medico e lo specialista di medicina nucleare hanno ritenuto che il beneficio clinico che lei otterrà dalla procedura con il radiofarmaco superi il rischio dovuto alle radiazioni.

#### **2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI ZEVALIN**

##### **Zevalin non le deve essere somministrato**

- **se è allergico** (ipersensibile) ad una qualsiasi delle seguenti sostanze:
  - ibritumomab tiuxetano, ittrio cloruro o uno qualsiasi degli eccipienti di Zevalin (riportati nel paragrafo 6 "Cosa contiene Zevalin")
  - rituximab o altre proteine di origine murina
- in caso di gravidanza o allattamento (vedere anche il paragrafo "Gravidanza e allattamento")

### **Avvertenze e precauzioni**

L'uso di Zevalin non è raccomandato nei casi seguenti, perché la sua sicurezza ed efficacia non sono state stabilite:

- **Se più del 25%** del suo midollo osseo contiene cellule anormali maligne
- **Nel caso abbia eseguito precedente radioterapia coinvolgente** più del 25% del midollo osseo
- **Se lei viene trattato solo con Zevalin e il numero delle sue piastrine è inferiore a 100.000/mm<sup>3</sup>**
- **Se il numero delle sue piastrine nel sangue dopo la chemioterapia è inferiore a 150.000/mm<sup>3</sup>**
- **Se il numero dei suoi globuli bianchi è inferiore a 1.500/mm<sup>3</sup>**
- **Se lei ha subito in passato un trapianto di midollo osseo o infusione di cellule staminali.**

**Se è stato trattato con altre proteine** (in particolare se provenienti dal topo) prima del trattamento con Zevalin, una reazione allergica può essere più probabile. Per questo, può essere necessario che si sottoponga a un test per determinare la presenza di particolari anticorpi.

Inoltre, l'uso di Zevalin non è raccomandato nei pazienti con linfoma non Hodgkin che interessa il cervello e/o il midollo spinale, perché questa categoria di pazienti non è stata inclusa negli studi clinici.

### **Bambini**

L'uso di Zevalin non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni, perché la sua sicurezza ed efficacia non sono state stabilite.

### **Anziani**

Nei pazienti anziani (di età pari o superiore a 65 anni) sono disponibili dati limitati. Nel complesso non sono state osservate differenze tra questi pazienti e i pazienti più giovani per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia.

### **Altri medicinali e Zevalin**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

In particolare, il medico dovrà interrompere il trattamento con fattori della crescita, come il filgrastim, per tre settimane prima della somministrazione di Zevalin e due settimane dopo il trattamento con Zevalin.

Se viene trattato con Zevalin meno di 4 mesi dopo una chemioterapia contenente il principio attivo fludarabina, il rischio di una riduzione del numero delle cellule del sangue può essere aumentato.

Informi il medico del trattamento con Zevalin se deve essere vaccinato dopo il trattamento.

### **Gravidanza e allattamento**

Zevalin non deve essere usato durante la gravidanza. Il medico effettuerà determinati esami per escludere una gravidanza prima dell'inizio del trattamento. Le donne in età fertile e i pazienti di sesso maschile devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zevalin e fino a un anno dopo il termine del trattamento.

Esiste il rischio potenziale che le radiazioni ionizzanti di Zevalin danneggino le ovaie o i testicoli. Chieda spiegazioni al medico sulle eventuali conseguenze, specialmente se sta pianificando di avere bambini in futuro.

Le donne non devono allattare durante il trattamento e nei 12 mesi successivi al trattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Zevalin può influire sulla sua capacità di guidare veicoli o usare macchinari, poiché le vertigini rappresentano un effetto indesiderato comune. Faccia particolare attenzione fino a quando non sia cessato l'effetto del prodotto.

### **Zevalin contiene sodio**

Questo medicinale contiene fino a 28 mg di sodio per dose, a seconda della concentrazione della radioattività. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

### **3. COME USARE ZEVALIN**

Esistono leggi rigorose sull'uso, sulla manipolazione e sullo smaltimento dei prodotti radiofarmaceutici. Zevalin sarà utilizzato solo in aree appositamente controllate. Questo prodotto sarà manipolato e le sarà somministrato unicamente da persone addestrate e qualificate ad usarlo in modo sicuro. Tali persone prenderanno speciali precauzioni per l'uso sicuro di questo prodotto e la terranno informato delle loro azioni.

La dose di Zevalin dipende dal peso corporeo, dalla conta delle piastrine e dal tipo di malattia per la quale viene utilizzato (indicazione). La dose massima non deve superare 1.200 MBq ('megabecquerel', unità di misura della radioattività).

Zevalin viene utilizzato con un altro medicinale contenente il principio attivo rituximab.

Le verrà somministrato un totale di 3 infusioni nell'ambito di due visite in una struttura clinica, a distanza di 7-9 giorni.

- Il giorno 1 lei riceverà una infusione di rituximab
- Il giorno 7, 8 o 9 lei riceverà una infusione di rituximab seguita poco dopo da una infusione di Zevalin (entro 4 ore)

#### **La dose raccomandata è:**

*Terapia di consolidamento nei pazienti con linfoma follicolare*

- La dose abituale è di 15 MBq/kg di peso corporeo.

*Per la terapia dei pazienti con linfoma non Hodgkin recidivo o refrattario, che non risponde al rituximab*

La dose abituale è di 11 o 15 MBq per kg di peso corporeo, in base alla conta piastrinica.

#### **Preparazione di Zevalin**

Zevalin non viene utilizzato direttamente e deve prima essere preparato dagli operatori sanitari. Il kit consente di legare l'anticorpo ibritumomab tiuxetano all'isotopo radioattivo ittrio <sup>90</sup>Y (marcatura radioattiva).

#### **Come si somministra Zevalin**

Zevalin viene somministrato tramite infusione endovenosa (gocciolamento in una vena), che dura abitualmente 10 minuti.

#### **Dopo la somministrazione di Zevalin**

La quantità di radiazioni alle quali verrà esposto il suo organismo a causa di Zevalin è minore di quella a cui sarebbe sottoposto durante un ciclo di radioterapia. La maggior parte della radioattività decadrà all'interno dell'organismo, ma una modesta quantità verrà eliminata attraverso le urine. Per questo, nella settimana successiva all'infusione di Zevalin deve lavarsi le mani con cura dopo aver urinato.

Dopo il trattamento, il medico la sottoporrà a esami del sangue regolari allo scopo di controllare i livelli delle piastrine e dei globuli bianchi, che normalmente si riducono dopo circa due mesi dall'inizio del trattamento.

Se il medico decide di trattarla con altri anticorpi dopo il trattamento con Zevalin, dovrà sottoporsi a un test per determinare l'eventuale presenza di particolari anticorpi. Il medico le dirà se deve sottoporsi a questo test.

### Se ha ricevuto più Zevalin di quanto deve

Il medico le fornirà le cure eventualmente necessarie in caso di effetti negativi. Queste possono comprendere l'interruzione della terapia con Zevalin e il trattamento con fattori di crescita o con le sue cellule staminali.

## 4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Zevalin può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi **immediatamente** il medico se nota i sintomi di uno qualsiasi dei seguenti disturbi:

- **infezione:** febbre, brividi
- **intossicazione del sangue (sepsi):** febbre e brividi, alterazioni dello stato mentale, respiro rapido, aumento della frequenza cardiaca, ridotta escrezione di urine, bassa pressione arteriosa, shock, perdite di sangue o coaguli
- **infezione dei polmoni (polmonite):** difficoltà a respirare
- **conta bassa delle cellule del sangue:** lividi inusuali, perdite di sangue più abbondanti del solito in seguito a ferite, febbre, o se si sente stranamente stanco o le manca il respiro
- **gravi reazioni a carico delle mucose,** che possono verificarsi giorni o mesi dopo la somministrazione di Zevalin e/o rituximab. Il medico interromperà immediatamente il trattamento.
- **stravaso** (fuoriuscita del medicinale infuso nei tessuti circostanti): dolore, sensazione di bruciore, dolore pungente o un'altra reazione nella sede di infusione durante la somministrazione. Il medico interromperà immediatamente l'infusione e continuerà il trattamento utilizzando un'altra vena.
- **reazioni allergiche (ipersensibilità)/reazioni da infusione:** I sintomi delle reazioni allergiche/reazioni da infusione possono comprendere reazioni a carico della pelle, difficoltà a respirare, gonfiore, prurito, vampate, brividi, capogiro (possibile segno di bassa pressione arteriosa). A seconda del tipo e della gravità della reazione, il medico deciderà se sia necessario interrompere immediatamente il trattamento.

Gli effetti indesiderati contrassegnati con un asterisco (\*) hanno portato alla morte del paziente in alcuni casi osservati in studi clinici oppure durante la commercializzazione del medicinale.

Gli effetti indesiderati contrassegnati con due asterischi (\*\*) sono stati osservati anche durante la terapia di consolidamento.

Effetti indesiderati **molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10)

- numero ridotto di piastrine, globuli bianchi e globuli rossi (*trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia, anemia*)\*
- nausea
- debolezza, febbre, brividi
- infezione\*
- stanchezza\*\*
- puntini rossi sotto la pelle (*petecchie*)\*\*

Effetti indesiderati **comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- intossicazione sanguigna (*sepsi*)\*; infezione dei polmoni (*polmonite*)\*; infezioni delle vie urinarie, infezioni da funghi in bocca, ad esempio mughetto (*candidiasi orale*)
- altri tumori maligni del sangue (*sindrome mielodisplastica (SMD) / leucemia mieloide acuta (LMA)*) \*, \*\*; dolore tumorale
- febbre con riduzione del numero di determinati globuli bianchi (*neutropenia febbrile*); conta ridotta di tutte le cellule del sangue (*pancitopenia*)\*; numero ridotto di linfociti (*linfocitopenia*)
- reazioni allergiche (*ipersensibilità*)
- grave perdita dell'appetito (*anoressia*)

- sensazione di ansia (*ansietà*), difficoltà a dormire (*insonnia*)
- capogiro, mal di testa,
- perdite di sangue dovute alla bassa conta piastrinica\*,
- tosse, naso che cola
- vomito, mal di stomaco (*dolore addominale*), diarrea, disturbi della digestione, irritazione alla gola, stitichezza
- eruzione cutanea, prurito
- dolore alle articolazioni (*artralgia*), dolore ai muscoli (*mialgia*), mal di schiena, dolore al collo
- dolore, sintomi simil-influenzali, sensazione generale di malessere, gonfiore dovuto ad accumulo di liquido nelle braccia, nelle gambe e in altri tessuti (*edema periferico*), aumento della sudorazione
- alta pressione arteriosa (*ipertensione*)\*\*
- bassa pressione arteriosa (*ipotensione*)\*\*
- mestruazioni assenti (*amenorrea*)\*\*

Effetti indesiderati **non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- battito cardiaco accelerato (*tachicardia*)

Effetti indesiderati **rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- tumore benigno del cervello (*meningioma*)
- perdita di sangue nel cervello dovuta alla bassa conta piastrinica\*

#### **Effetti indesiderati di frequenza non nota:**

- reazione delle pelle e delle mucose (compresa la *sindrome di Stevens-Johnson*)\*
- fuoriuscita del medicinale infuso nei tessuti circostanti (*stravaso*), con conseguente infiammazione della pelle (*dermatite della sede di infusione*) e desquamazione (*desquamazione della sede di infusione*) o ulcere nel sito di iniezione
- danno ai tessuti circostanti i tumori del sistema linfatico e complicanze dovute al rigonfiamento di questi tumori

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. COME CONSERVARE ZEVALIN**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Zevalin dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione.

La conservazione del medicinale spetta agli operatori sanitari.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare

Conservare i flaconcini nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.

La conservazione deve essere realizzata in accordo alla normativa locale vigente per le sostanze radioattive.

Dopo la radiomarcatura si raccomanda l'uso immediato. La stabilità è stata dimostrata per 8 ore a 2°C – 8°C e al riparo dalla luce.

## 6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Zevalin

- Il principio attivo è l'ibritumomab tiuxetano. Ogni flaconcino contiene 3,2 mg di ibritumomab tiuxetano in 2 ml di soluzione (1,6 mg per ml).
- Gli altri componenti sono:
  - *flaconcino con ibritumomab tiuxetano*: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili
  - *flaconcino con sodio acetato*: sodio acetato, acqua per preparazioni iniettabili
  - *flaconcino con soluzione tampone*: soluzione di albumina umana, sodio cloruro, disodio fosfato dodecaidrato, sodio idrossido, potassio fosfato monobasico, potassio cloruro, acido pentetico, acido cloridrico diluito per regolare il pH, acqua per preparazioni iniettabili

La formulazione finale dopo radiomarcatura contiene 2,08 mg [<sup>90</sup>Y] di ibritumomab tiuxetano in un volume totale di 10 ml.

### Descrizione dell'aspetto di Zevalin e contenuto della confezione

Zevalin è un kit per preparazione radiofarmaceutica per infusione, contenente:

- Un flaconcino in vetro di ibritumomab tiuxetano, con 2 ml di soluzione limpida e incolore.
- Un flaconcino in vetro di sodio acetato, con 2 ml di soluzione limpida e incolore.
- Un flaconcino in vetro di soluzione tampone, con 10 ml di soluzione limpida, di colore da giallo ad ambrato.
- Un flaconcino in vetro per reazione (vuoto).

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Spectrum Pharmaceuticals B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Paesi Bassi

### Produttore

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

### Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI  
DELLA(E)AUTORIZZAZIONE(I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**



## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report(s)*, PSUR) per ibritumomab tiuxetano, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Il PRAC ha ritenuto che le informazioni sulla sindrome mielodisplastica (SMD)/ leucemia mieloide acuta (LMA) contenute nel paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto debbano essere ulteriormente chiarite. Deve essere specificato che la frequenza “comune” attribuita a questa reazione avversa al farmaco è derivata da uno studio sulla terapia di consolidamento, dopo induzione di remissione, in pazienti con linfoma follicolare non trattati in precedenza. La descrizione della reazione avversa al farmaco nello stesso paragrafo del riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere modificata di conseguenza, per chiarire quali affermazioni si riferiscono a ciascuna delle due indicazioni (terapia di consolidamento nel linfoma follicolare rispetto a linfoma non Hodgkin (LNH) recidivo o refrattario). Anche il foglio illustrativo deve essere modificato di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini della(e)autorizzazione(i) all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ibritumomab tiuxetano il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) ibritumomab tiuxetano sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini della(e)autorizzazione(i) all'immissione in commercio.