

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zevalin 1,6 mg/ml conjunto para preparações radiofarmacêuticas para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zevalin é fornecido sob a forma de conjunto para a preparação de ibritumomab tiuxetano marcado radioativamente com ítrio-90.

O conjunto contém um frasco para injetáveis de ibritumomab tiuxetano, um frasco para injetáveis de acetato de sódio, um frasco para injetáveis de formulação tamponada e um frasco para injetáveis de reação vazio. O radionuclídeo não faz parte do conjunto.

Um frasco para injetáveis de ibritumomab tiuxetano contém 3,2 mg de ibritumomab tiuxetano* em 2 ml de solução (1,6 mg por ml).

*anticorpo monoclonal de IgG₁ murino produzido por tecnologia de ADN recombinante numa linha celular de ovário de hamster chinês (OHC) e conjugado com o agente quelante MX-DTPA.

A formulação final após marcação radioativa contém 2,08 mg de ibritumomab tiuxetano [⁹⁰Y] num volume total de 10 ml.

Excipientes

Este medicamento pode conter até 28 mg de sódio por dose, dependendo da concentração da radioatividade. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Conjunto para preparações radiofarmacêuticas para perfusão.

Frasco para injetáveis de ibritumomab tiuxetano: Solução límpida e incolor.

Frasco para injetáveis de acetato de sódio: Solução límpida e incolor.

Frasco para injetáveis de formulação tamponada: Solução límpida, de cor amarela a âmbar.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zevalin é indicado em adultos.

Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] está indicado como terapêutica de consolidação após indução da remissão em doentes com linfoma folicular não tratados previamente. O benefício do Zevalin após quimioterapia em associação com rituximab não foi estabelecido.

Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] está indicado no tratamento de doentes adultos com linfoma não Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ em recidiva ou refratário ao rituximab.

4.2 Posologia e modo de administração

Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] só deve ser recebido, manipulado e administrado por pessoal qualificado e tem de ser preparado de acordo com os requisitos de segurança contra a radiação e de qualidade farmacêutica (para mais informações, ver também as secções 4.4, 6.6 e 12).

Posologia

Zevalin tem de ser utilizado após o tratamento prévio com rituximab. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de rituximab para uma orientação pormenorizada sobre a sua utilização.

O regime de tratamento consiste em duas administrações por via intravenosa de rituximab e uma administração de Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] pela seguinte ordem:

Dia 1: perfusão por via intravenosa de 250 mg/m² de rituximab.

Dia 7 ou 8 ou 9:

- perfusão por via intravenosa de 250 mg/m² de rituximab pouco antes (num prazo de 4 horas) da administração da solução de Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y].
- perfusão por via intravenosa durante 10 minutos de solução de Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y].

Utilização repetida: Não estão disponíveis dados relativamente ao tratamento repetido de doentes com Zevalin.

A dose de radioatividade recomendada de solução de Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] é:

Tratamento de linfoma não Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ em recidiva ou refratário ao rituximab:

- doentes com ≥ 150.000 plaquetas/mm³: 15 MBq/kg de peso corporal .
- doentes com 100.000-150.000 plaquetas/mm³: 11 MBq/kg.

A dose máxima não deve exceder 1200 MBq.

Utilização repetida: Não estão disponíveis dados sobre o tratamento repetido de doentes com Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y].

Terapêutica de consolidação após indução da remissão em doentes não tratados previamente com linfoma folicular é:

- doentes com ≥ 150.000 plaquetas/mm³: 15 MBq/kg até um máximo de 1200 MBq.
- doentes com menos de 150.000 plaquetas por mm³, ver secção “4.4”.

Utilização repetida: não estão disponíveis dados sobre o tratamento repetido de doentes com Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y].

Populações especiais

População pediátrica

Zevalin não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Idosos

Estão disponíveis dados limitados em doentes idosos (com idade ≥ 65 anos). Não foram observadas diferenças gerais na segurança e eficácia entre estes doentes e os doentes mais jovens.

Doentes com compromisso hepático

A segurança e a eficácia não foram estudadas em doentes com compromisso hepático.

Doentes com compromisso renal

A segurança e a eficácia não foram estudadas em doentes com compromisso renal.

Modo de administração

A solução de Zevalin marcado radioativamente com [^{90}Y] tem de ser preparada de acordo com a secção 12.

Antes da administração ao doente, a percentagem de radioincorporação do Zevalin marcado radioativamente com [^{90}Y] preparado tem que ser verificada, de acordo com o procedimento descrito na secção 12.

Se a pureza radioquímica média for inferior a 95%, a preparação não deve ser administrada.

A solução preparada tem de ser administrada na forma de perfusão por via intravenosa lenta durante 10 minutos.

A perfusão não deve ser administrada na forma de bólus intravenoso.

Zevalin pode ser administrado diretamente por perfusão interrompendo o fluxo de um saco de perfusão e administrando-o diretamente no sistema. É necessário utilizar um filtro com baixo índice de ligação às proteínas de 0,2 ou 0,22 micrones no sistema entre o doente e o ponto de perfusão. O sistema tem de ser lavado com, pelo menos, 10 ml de solução injetável de 9 mg/ml de cloreto de sódio (a 0,9%) após a perfusão de Zevalin.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade a ibritumomab tiuxetano, a cloreto de ítrio ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade ao rituximab ou a outras proteínas derivadas de murino.
- Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Uma vez que o regime com Zevalin inclui rituximab, ver também o Resumo das Características do Medicamento de rituximab.

A solução de Zevalin marcado radioativamente com [^{90}Y] pode apenas ser recebido, manipulado e administrado por pessoal devidamente qualificado com a autorização governamental apropriada para a utilização e manipulação de radionuclídeos em ambientes clínicos específicos para esse fim. A sua receção, preparação, utilização, transferência, conservação e eliminação estão sujeitas às regulamentações e/ou autorizações/licenças apropriadas das entidades oficiais locais competentes.

Os radiofármacos têm de ser preparados pelo utilizador de um modo que satisfaça tanto os requisitos de segurança contra radiação como os requisitos de qualidade farmacêutica. Têm de ser tomadas as precauções de assepsia adequadas, em conformidade com os requisitos das Boas Práticas de Fabrico de medicamentos.

As perfusões têm de ser administradas sob vigilância atenta de um médico experiente com a garantia de disponibilidade imediata de equipamento de reanimação (para precauções radiofarmacêuticas, ver também as secções “4.2 e 12”).

A solução de Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] não deve ser administrada a doentes com probabilidade de desenvolverem sinais de toxicidade hematológica que constituam perigo de vida.

Zevalin não deve ser administrado aos doentes abaixo mencionados, uma vez que a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas:

- > 25% da medula óssea infiltrada por células de linfoma
- radiação externa de feixe anterior envolvendo mais de 25% da medula óssea ativa
- contagem de plaquetas < 100.000/mm³ (monoterapêutica) e < 150.000/mm³ (terapêutica de consolidação)
- contagem de neutrófilos < 1.500/mm³
- transplante prévio de medula óssea ou reforço prévio de células estaminais

- *Toxicidade hematológica*

É preciso ter especial cuidado no que se refere à depleção da medula óssea. Na maioria dos doentes, a administração de Zevalin (após tratamento prévio com rituximab) resulta em citopenia grave e prolongada que é geralmente reversível (ver secção 4.8). Por isso, as contagens completas de células sanguíneas e de plaquetas têm de ser monitorizadas semanalmente a seguir ao tratamento com Zevalin até que os níveis recuperem ou conforme indicação clínica. O risco de toxicidade hematológica pode aumentar após um tratamento anterior com regimes contendo fludarabina (para mais informação, ver secção 4.5).

- *Tratamento com fatores de crescimento*

Os doentes não devem receber tratamento com fator de crescimento, tal como G-CSF, nas 3 semanas antes da administração de Zevalin, assim como, nas 2 semanas após completar o tratamento a fim de avaliar corretamente a reserva de medula óssea adequada e devido à potencial sensibilidade à radiação, das células mieloides de divisão rápida (ver também secção 4.5).

- *Anticorpos humanos anti-murino*

Doentes que tenham recebido proteínas derivadas de murino antes do tratamento com Zevalin têm de ser testados para determinar a presença de anticorpos humanos anti-murino (AHAM). Doentes que tenham desenvolvido anticorpos humanos anti-murino podem ter reações alérgicas ou de hipersensibilidade quando tratados com Zevalin ou com outras proteínas derivadas de murino.

Após a utilização de Zevalin, os doentes têm geralmente de ser analisados quanto a AHAM antes de um tratamento adicional com proteínas derivadas de murino.

- *Reações à perfusão*

Podem ocorrer reações à perfusão durante ou após a administração de Zevalin após o tratamento prévio com Rituximab. Os sinais e sintomas de reações à perfusão podem incluir tonturas, tosse, náuseas, vômitos, erupção cutânea, prurido, taquicardia, astenia, pirexia e rigidez (ver secção 4.8). Em caso de uma possível reação grave à perfusão, o tratamento tem de ser imediatamente interrompido.

- *Hipersensibilidade*

São observadas com frequência reações de hipersensibilidade a seguir à administração de Zevalin. Ocorrem reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, em < 1% dos doentes (ver também secção 4.8). Em caso de reações de hipersensibilidade, a perfusão de Zevalin tem de ser imediatamente interrompida. Terão de estar disponíveis os medicamentos para o tratamento de reações de hipersensibilidade, por exemplo, adrenalina, anti-histamínicos e corticosteroides, para serem utilizados imediatamente em caso de uma reação alérgica durante a administração de rituximab ou Zevalin.

- *Reações mucocutâneas graves*

Foram notificados casos de reações mucocutâneas graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, alguns com desfecho fatal, em associação com Zevalin após o tratamento prévio com rituximab. O início das reações variou entre dias e meses. Em doentes que tenham tido uma reação mucocutânea grave, o tratamento tem de ser suspenso.

- *Contraceção*

Não foram realizados estudos de longa duração em animais sobre o efeito na fertilidade e função reprodutiva. Existe o possível risco que a radiação ionizante pelo Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] possa causar efeitos tóxicos nas gónadas femininas e masculinas. Devido à natureza do composto, tanto as mulheres com potencial para engravidar, bem como os homens, têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 12 meses após o tratamento com Zevalin (ver também secções 4.6 e 5.2).

- *Imunização*

Não foram estudadas a segurança e a eficácia da imunização com qualquer vacina, em especial vacinas de vírus vivos, no seguimento da terapêutica com Zevalin. Devido ao possível risco de desenvolvimento de infeções virais, não se recomenda a administração de vacinas de vírus vivos a doentes a que tenha sido administrado recentemente Zevalin (ver secção 4.5). A capacidade potencialmente reduzida de produzir uma resposta humoral primária ou anamnésica a qualquer vacina a seguir ao tratamento com Zevalin deve ser tida em consideração.

- *LNH com envolvimento do SNC*

Não existem dados disponíveis em doentes com linfoma do SNC, uma vez que estes doentes não foram incluídos nos ensaios clínicos. A utilização de Zevalin não é, por isso, recomendado em doentes com LNH com envolvimento do SNC.

- *Extravasamento*

Durante a injeção de Zevalin é necessária uma vigilância apertada de evidência de extravasamento por forma a evitar lesões tecidulares associadas à radiação. Em caso de ocorrência de quaisquer sinais ou sintomas de extravasamento a perfusão tem de ser imediatamente terminada e recomeçada noutra veia.

- *Malignidades secundárias*

A utilização de Zevalin está associada a um risco aumentado de malignidades secundárias incluindo leucemia mieloide aguda (LMA) e síndrome mielodisplásica (SMD), (ver também secção 4.8).

- *Excipientes*

A solução final de Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] contém até 28 mg de sódio por dose, dependendo da concentração de radioatividade. Os doentes com uma dieta de sódio controlada devem ter isto em consideração.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não são conhecidas quaisquer interações com outros medicamentos. Não foram realizados estudos de interação.

O tratamento com fatores de crescimento, tais como G-CSF, não deve ser administrado aos doentes durante as 3 semanas anteriores à administração de Zevalin, assim como nas 2 semanas a seguir à conclusão do tratamento (ver também secção 4.4).

Num ensaio clínico em que Zevalin foi administrado como consolidação após uma anterior quimioterapia de primeira linha, foi observada uma maior frequência de neutropenia e trombocitopenia grave e prolongada em doentes aos quais Zevalin tinha sido administrado num prazo de 4 meses após uma quimioterapia combinada de fludarabina com mitoxantrona e/ou ciclofosfamida,

comparativamente a doentes aos quais tinha sido administrado outro tipo de quimioterapia. Por isso, o risco de toxicidade hematológica pode aumentar quando Zevalin é administrado pouco depois (< 4 meses) de regimes contendo fludarabina (ver também secção 4.4).

A segurança e a eficácia da imunização com qualquer vacina, em especial vacinas de vírus vivos, após terapêutica com Zevalin não foi estudada (ver também secção “Advertências e precauções especiais de utilização”).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foram efetuados estudos de reprodução em animais com ibritumomab tiuxetano. Sabendo-se que as IgGs atravessam a barreira placentária e, devido aos riscos significativos associados à radiação, Zevalin está contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

É necessário excluir todas as possibilidades de gravidez antes de iniciar o tratamento em mulheres.

Qualquer mulher a quem tenha faltado um período menstrual tem de ser considerada grávida até prova em contrário e, nesse caso, terão de ser consideradas terapêuticas alternativas que não incluam radiação ionizante.

As mulheres com potencial para engravidar, bem como os homens, terão de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zevalin e até 12 meses após o tratamento com Zevalin.

Amamentação

Embora se desconheça, se o ibritumomab tiuxetano é excretado no leite humano, sabe-se que as IgGs maternas são excretadas no leite humano. Por este motivo, a mulher tem de parar de amamentar, dado que o potencial para absorção e imunossupressão no bebé é desconhecido. Zevalin tem de ser utilizado após o tratamento prévio com rituximab, para o qual a amamentação não é recomendada durante o tratamento e até 12 meses após o tratamento (consulte por favor o Resumo das Características do Medicamento do rituximab, para uma orientação detalhada sobre a sua utilização).

Fertilidade

Não foram realizados estudos animais para determinar os efeitos de Zevalin sobre a fertilidade no sexo masculino ou feminino. Existe o possível risco que a radiação ionizante pelo Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] possa causar efeitos tóxicos nas gónadas femininas e masculinas (ver secções 4.4 e 5.2). Os doentes devem ser informados que a fertilidade pode ser afetada, uma vez que os doentes do sexo masculino podem querer considerar a criopreservação do sémén.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Dado que foram relatadas tonturas como efeito secundário frequente, o Zevalin pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A exposição a radiação ionizante está associada ao aparecimento de cancro e a um potencial desenvolvimento de defeitos congénitos. Em todas as situações é necessário assegurar que os riscos de exposição à radiação são inferiores aos da própria doença.

Uma vez que Zevalin é utilizado após o tratamento prévio com rituximab (para mais informação, ver secção 4.2), ver também a informação de prescrição de rituximab.

O perfil de segurança total de Zevalin após o tratamento prévio com rituximab baseia-se em dados de 349 doentes com linfoma não Hodgkin de grau baixo, folicular ou de células B transformadas, em recidiva ou refratário estudados em cinco ensaios clínicos, em dados de um estudo com 204 doentes a

receberem Zevalin como terapêutica de consolidação depois da indução da remissão de primeira linha e da vigilância pós-comercialização.

As reações adversas ao medicamento observadas com maior frequência em doentes a receberem Zevalin após o tratamento prévio com rituximab são trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia, anemia, infecções, pirexia, náuseas, astenia, rigidez, petéquias e fadiga.

As reações adversas mais graves ao medicamento em doentes a receberem Zevalin após o tratamento prévio com rituximab são:

- Citopenias graves e prolongadas (ver também “Advertências e precauções especiais de utilização”)
- Infecções
- Hemorragia quando em estado de trombocitopenia
- Reações mucocutâneas graves (ver também “Advertências e precauções especiais de utilização”)
- Síndrome mielodisplásica / leucemia mieloide aguda

Foram notificados resultados fatais para cada uma das seguintes reações adversas ao medicamento. Estas notificações tiveram origem em ensaios clínicos ou na experiência pós-comercialização.

- Infecção
- Sépsis
- Pneumonia
- Síndrome mielodisplásica / leucemia mieloide aguda
- Anemia
- Pancitopenia
- Hemorragia quando em estado de trombocitopenia
- Hemorragia intracraniana quando em estado de trombocitopenia
- Reações mucocutâneas, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson

As frequências das reações adversas que foram consideradas como estando possivelmente relacionadas com Zevalin após o tratamento prévio com rituximab encontram-se apresentadas no quadro abaixo. Estas reações adversas ao medicamento baseiam-se em 349 doentes com linfoma não Hodgkin de grau baixo, folicular ou de células B transformadas, em recidiva ou refratário estudados em cinco ensaios clínicos. Adicionalmente, as reações adversas ao medicamento marcadas com ** foram observadas no estudo com 204 doentes a receberem Zevalin como terapêutica de consolidação depois da indução da remissão de primeira linha quando indicado. As reações adversas ao medicamento identificadas apenas durante a vigilância pós-comercialização, e para as quais não foi possível calcular uma frequência, encontram-se listadas sob “desconhecido”.

As reações adversas encontram-se apresentadas em seguida por frequência e Classes de Sistemas de Órgãos (MedDRA).

Os grupos de frequência estão definidos de acordo com a seguinte convenção:

(muito frequentes $\geq 1/10$, frequentes $\geq 1/100$ a $<1/10$, pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $<1/100$, raras: $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$; muito raras: $<1/10.000$).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 1: Reações adversas ao medicamento descritas em ensaios clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização em doentes tratados com Zevalin após o tratamento prévio com rituximab

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecidas
Infeções e infestações	Infeção*	*, Sépsis*, Pneumonia *, Infeção das vias urinárias, Candidíase oral			
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Dor provocada pelo tumor, Síndrome mielodisplásica / Leucemia mieloide aguda*, **		Meningioma	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia, Leucocitopenia, Neutropenia, Anemia *	Neutropenia febril, Pancitopenia*, Linfocitopenia			
Doenças do sistema imunitário		Reação de hipersensibilidade			
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia			
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade, Insónia			
Doenças do sistema nervoso		Tonturas, Cefaleia			
Cardiopatias			Taquicardia		
Vasculopatias	Petéquias**	Hemorragia quando em estado de trombocitopenia* Hipertensão** Hipotensão**		Hemorragia intracraniana quando em estado de trombocitopenia *	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse, Rinite			
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos, Dor abdominal, Diarreia, Dispepsia, Irritação da garganta, Obstipação			
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Amenorreia **			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, Prurido			Reação mucocutânea (incluindo Síndrome de Stevens-Johnson)*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia, Mialgia, Dor nas costas, Dor no pescoço			

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecidas
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, Pirexia, Rigidez Fadiga**	Dor, Sintomas do tipo gripal, Mal-estar, Edema periférico, Aumento da sudação			Extravasamento com reações subsequentes no local da perfusão, Danos no tecido circundante do linfoma e complicações devido a edema do linfoma
<p>* foram observados desfechos fatais</p> <p>** foram observadas num estudo com 204 doentes a receber Zevalin como consolidação após a indução da remissão de primeira linha</p>					

O termo MedDRA mais apropriado é utilizado para descrever uma reação específica e os seus sinónimos e condições relacionadas.

- Doenças do sangue e do sistema linfático

A toxicidade hematológica tem sido muito frequentemente observada em ensaios clínicos e é fator limitante da dose (ver também secção “Advertências e precauções especiais de utilização”).

O tempo mediano para atingir os níveis mais baixos (*nadirs*) de granulócitos e de plaquetas no sangue foi de cerca de 60 dias após o início do tratamento. Em ensaios clínicos com a indicação de LNH recidivante e refratário foi referida trombocitopenia de grau 3 ou 4, com tempos medianos de recuperação de 13 e 21 dias, e neutropenia de grau 3 ou 4, com tempos medianos de recuperação de 8 e 14 dias. Após Zevalin como consolidação, depois da indução da remissão de primeira linha, os tempos medianos de recuperação foram de 20 dias e 35 dias para a trombocitopenia de grau 3 ou 4 e 20 dias e 28 dias para a neutropenia de grau 3 ou 4.

- Infecções e infestações

- Dados de 349 doentes com linfoma folicular de baixo grau recidivante ou refratário ou linfoma não Hodgkin transformado estudados em cinco ensaios:

Durante as primeiras 13 semanas após o tratamento com Zevalin, os doentes desenvolveram com muita frequência infecções. Foram notificadas infecções de grau 3 e grau 4 com frequência. Durante o seguimento, ocorreram infecções com frequência. Destas, as de grau 3 foram frequentes, as de grau 4 pouco frequentes.

- Dados de 204 doentes a receber Zevalin como terapêutica de consolidação após a indução da remissão de primeira linha:
As infecções foram observadas com muita frequência.

As infecções podem ser bacterianas, fúngicas, virais, incluindo a reativação de vírus latentes.

- Perturbações gerais e alterações no local de administração

Foram recebidas notificações de extravasamento com subsequente reação no local de perfusão contendo, p. ex., dermatite no local de perfusão, descamação no local de perfusão e úlcera no local de perfusão.

A radiação associada ao Zevalin pode causar danos ao tecido circundante do linfoma e complicações devido a edema do linfoma.

- Doenças do sistema imunitário
Dados de 349 doentes com linfoma folicular de baixo grau recidivante ou refratário ou linfoma não Hodgkin transformado estudados em cinco ensaios:
São observadas com frequência reações de hipersensibilidade após a administração de Zevalin. As reações de hipersensibilidade graves (Grau 3/4), incluindo anafilaxia, ocorrem em menos de 1% dos doentes (ver também secção “Advertências e precauções especiais de utilização”).
- Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)
 - Malignidades secundárias

LNH recidivante ou refratário:

Síndrome mielodisplásica (SMD) / leucemia mieloide aguda (LMA) foi notificada em onze de 211 doentes com LNH em recidiva ou refratário, atribuídos ao tratamento com Zevalin em quatro estudos.

Terapêutica de consolidação:

Na análise final, por volta dos 7,5 anos, de um estudo que avaliou a eficácia e segurança da consolidação com Zevalin em doentes com linfoma folicular em estadió avançado, que responderam à quimioterapia de primeira linha (Estudo 4, Secção 5.1), dos 204 doentes a receberem Zevalin radiomarcado com ítrio-90 após quimioterapia de primeira linha, 26 (12,7%) dos doentes no braço de Zevalin desenvolveram uma segunda malignidade primária em comparação com 14 (6,8%) dos doentes no braço de controlo. Sete doentes (3,4%, 7/204) foram diagnosticados com SMD/LMA após receberem Zevalin, em comparação com um doente (0,5%, 1/205) no braço de controlo, com uma mediana de acompanhamento de 7,3 anos. As mortes por segundas malignidades primárias incluíram 8 (3,9%) doentes no braço de Zevalin em comparação com 3 (1,5%) doentes no braço de controlo. As mortes devidas a SMD/LMA incluíram cinco (2,5%) doentes no braço de Zevalin em comparação com nenhum doente no braço de controlo.

O risco de desenvolver mielodisplasia ou leucemia secundária após terapêutica com agentes alquilantes é bem conhecido.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos, foram administradas doses até 19,2 MBq/kg de Zevalin. Foi observada toxicidade hematológica esperada, incluindo de grau 3 ou 4. Os doentes recuperaram destes sinais de toxicidade, e os casos de sobredosagem não estiveram associados a consequências graves ou fatais.

Não há qualquer antídoto específico conhecido para a sobredosagem de Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y]. O tratamento consiste na interrupção da administração do Zevalin e em terapêutica de suporte que pode incluir fatores de crescimento. Se disponível, deve ser administrado suporte autólogo das células estaminais para controlar a toxicidade hematológica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vários radiofármacos para terapia, código ATC: V10XX02

Mecanismo de ação

O ibritumomab tiuxetano é um anticorpo monoclonal recombinante IgG1 kappa de murino, específico para o antígeno CD20 de células B. O ibritumomab tiuxetano tem como alvo o antígeno CD20 que se encontra à superfície dos linfócitos B malignos e normais. Durante a maturação das células B, o CD20 é inicialmente expresso na fase intermédia do linfoblasto B (pré-célula B), e perde-se durante a fase final da maturação das células B quando estas se transformam em células plasmáticas. Não se liberta da superfície da célula e não se internaliza aquando da ligação aos anticorpos.

O ibritumomab tiuxetano marcado radioativamente com [⁹⁰Y] liga-se especificamente a células B de expressão CD20, incluindo células malignas. O isótopo ítrio-90 é um emissor β puro e apresenta um comprimento médio de percurso de cerca de 5 mm. Este facto resulta na capacidade de destruir tanto as células alvo como as células circundantes.

O anticorpo conjugado tem uma constante de afinidade aparente com o antígeno CD20 de aproximadamente 17 nM. O modo de ligação é muito restrito, sem qualquer reatividade cruzada com outros leucócitos ou outros tipos de tecido humano.

O tratamento prévio com rituximab é necessário para eliminar as células B em circulação, permitindo que o ibritumomab tiuxetano [⁹⁰Y] forneça radiação de um modo mais específico às células B dos linfomas. O rituximab é administrado numa dose reduzida em comparação com a monoterapia aprovada.

Efeitos farmacodinâmicos

O tratamento com Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] também conduz à depleção de células B CD20+ normais. A análise farmacodinâmica demonstrou que este foi um efeito temporário; a recuperação das células B normais iniciou-se num período de 6 meses e as contagens médias de células B situaram-se dentro do intervalo normal no período de 9 meses a seguir ao tratamento.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e a eficácia do regime terapêutico com Zevalin foram avaliadas em dois ensaios multicêntricos incluindo um total de 197 indivíduos. O regime terapêutico com Zevalin foi administrado em duas fases (ver 4.2). A eficácia e a segurança de uma variação do regime terapêutico com Zevalin utilizando uma dose reduzida de ibritumomab tiuxetano [⁹⁰Y], foi posteriormente avaliada num terceiro estudo que incluiu um total de 30 doentes com trombocitopenia ligeira (contagem de plaquetas entre 100.000 e 149.000 células/mm³).

O Estudo 1 foi um estudo de um braço com 54 doentes com linfoma folicular em recidiva, refratário ao tratamento com rituximab. Os doentes eram considerados refratários se o seu último tratamento anterior com rituximab não tivesse resultado numa resposta completa ou parcial, ou se o tempo decorrido até à progressão da doença (TTP) tivesse sido < 6 meses. O marcador primário de eficácia do estudo foi a taxa global de resposta (ORR) utilizando os Critérios de Resposta do Workshop Internacional (IWRC). Os marcadores secundários de eficácia incluíram o tempo decorrido até à progressão da doença (TTP) e a duração da resposta (DR). Numa análise secundária comparando a resposta objetiva ao regime terapêutico com Zevalin com a observada com o tratamento mais recente com rituximab, a duração mediana da resposta na sequência do regime terapêutico com Zevalin foi 6 meses versus 4 meses. O Quadro 1 resume os dados de eficácia resultantes deste estudo.

O Estudo 2 foi um estudo multicêntrico, aleatorizado e controlado, comparando o regime terapêutico com Zevalin *versus* o tratamento com rituximab. O estudo foi realizado em 143 doentes sem terapêutica prévia com rituximab com linfoma não Hodgkin (LNH) de grau baixo ou folicular ou de células B transformadas, em recidiva ou refratário. No total, 73 doentes foram submetidos ao regime terapêutico com Zevalin e 70 doentes receberam rituximab, administrado sob a forma de perfusão por

via intravenosa a doses de 375 mg/m², 4 vezes por semana. O marcador primário de eficácia do estudo foi determinar a taxa global de resposta (ORR) utilizando os Critérios de Resposta do Workshop Internacional (IWRC) (ver Quadro 2). A taxa global de resposta (ORR) foi significativamente mais alta (80% vs. 56%, p = 0,002) para doentes tratados com o regime terapêutico de Zevalin. Os marcadores secundários, duração da resposta e o tempo decorrido até à progressão não foram significativamente diferentes entre os dois grupos de tratamento.

Quadro 2. Resumo dos Dados sobre Eficácia em doentes com linfoma não Hodgkin de baixo grau ou folicular (LNH) ou de células B transformadas em recidiva/refratário

	Estudo 1	Estudo 2	
	Regime terapêutico com Zevalin N = 54	Regime terapêutico com Zevalin N = 73	Rituximab N = 70
Taxa global de resposta (%)	74	80	56
Taxa total de resposta (%)	15	30	16
Índice RCu ² (%)	0	4	4
DR Mediana ^{3,4} (Meses) [Intervalo ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
TTP Mediana ^{3,6} (Meses) [Intervalo ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]

¹IWRC: Critérios de resposta do Workshop Internacional

²RCu: Resposta completa não confirmada

³Calculada com intervalo observado.

⁴Duração da resposta: intervalo entre o início da resposta e a progressão da doença.

⁵“+” indica uma resposta em curso.

⁶Tempo decorrido até à progressão da doença: intervalo entre a primeira perfusão e a progressão da doença.

O Estudo 3 foi um estudo de um braço que incluiu 30 doentes com LNH de baixo grau, folicular ou de células B transformadas, em recidiva ou refratário, que tinham trombocitopenia ligeira (contagem de plaquetas entre 100.000 e 149.000 células/mm³). Foram excluídos do estudo doentes com linfoma envolvendo ≥ 25% da medula e/ou com reserva de medula óssea deficiente. Os doentes foram considerados como tendo reserva de medula óssea deficiente se apresentassem qualquer das seguintes situações: terapêutica mieloablativa anterior com reforço de células estaminais; radiação externa anterior em > 25% da medula ativa; uma contagem de plaquetas <100.000 células/mm³; ou contagem de neutrófilos <1.500 células/mm³. Neste estudo foi utilizada uma variação do regime terapêutico com uma menor atividade de Zevalin^[90Y] por peso corporal (11 MBq/kg). Foram observadas respostas clínicas duradouras, objetivas [taxa global de resposta (ORR) de 67% (intervalo de confiança de 95%: 48-85%), duração mediana da resposta 11,8 meses (intervalo: 4 a 17 meses)] e resultaram numa maior incidência de toxicidade hematológica (ver 4.8) do que nos Estudos 1 e 2.

O Estudo 4 avaliou a eficácia e segurança da consolidação com Zevalin em doentes com linfoma folicular em estadio avançado, que responderam à quimioterapia de primeira linha. Os principais critérios de inclusão foram: linfoma folicular de grau 1 ou 2, CD 20+; estadio III ou IV no diagnóstico; contagem de células sanguíneas periféricas normal; envolvimento de medula óssea <25%; idade ≥18 anos; e resposta completa (RC/RCu) ou resposta parcial (RP) após a primeira linha de quimioterapia, determinada pelo exame físico, tomografia computadorizada (TC) e biópsia da medula óssea. Após completar o tratamento de indução, os doentes foram aleatorizados para receber Zevalin

(250 mg/m² de rituximab no dia -7 e no dia 0, seguido no dia 0 pelo Zevalin 15MBq/kg peso corporal; dose máxima de 1200 MBq; [n=208]) ou sem tratamento adicional (controlo; n=206). O tratamento de indução incluiu CVP n=106, CHOP (-associação) n=188, associações de fludarabina n=22, clorambucil n=39 e associações de quimioterapia-rituximab n=59. A mediana de sobrevivência livre de progressão (SLP) foi calculada através de uma mediana de acompanhamento de 2,9 anos. A SLP aumentou de 13,5 meses (controlo) para 37 meses (Zevalin; p<0,0001; HR 0,465). Para os subgrupos de doentes com RP ou RC, após indução, a mediana de SLP foi de 6,3 vs 29,7 meses (p<0,0001; HR 0,304) e 29,9 vs 54,6 meses (p=0,015; HR=0,613), respetivamente. Após consolidação com Zevalin, 77% dos doentes com RP depois do tratamento de indução, passaram para RC. Os doentes cujo estado da resposta foi alterado, após Zevalin, de RP para RC, demonstraram um tempo mediano de sobrevivência livre de progressão significativamente mais prolongado (986 dias) comparativamente com os doentes que permaneceram em RP (tempo mediano de sobrevivência livre de progressão de 460 dias, p=0,004). No total, 87% dos doentes estavam em RC(u); 76% em RC e 11% em RCu.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em doentes a quem foram administradas perfusões por via intravenosa de 250 mg/m² de rituximab, seguidas de injeções intravenosas de 15 MBq/kg de Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y], o tempo de semi-vida efetivo mediano do ibritumomab tiuxetano [⁹⁰Y] no soro foi de 28 h.

Como o ⁹⁰Y forma um complexo estável com ibritumomab tiuxetano, a biodistribuição da marcação radioativa acompanha a biodistribuição do anticorpo. A radiação por parte das partículas beta emitidas pelo ⁹⁰Y ocorre num raio de 5 mm em torno do isótopo.

Em estudos clínicos, o Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] após o tratamento prévio com rituximab resulta numa dose de radiação significativa nos testículos. A dose de radiação nos ovários não foi estabelecida. Existe um risco potencial que o Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] após o tratamento prévio com rituximab possa causar efeitos tóxicos nas gónadas masculinas e femininas (ver secções 4.4 e 4.6).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano com base em estudos de toxicidade de dose única e de dose repetida.

As estimativas da dose de radiação humana resultantes de estudos de biodistribuição em ratos com ibritumomab tiuxetano marcado radioativamente com [⁹⁰Y] ou [¹¹¹In] previram uma radiação aceitável sobre o tecido humano normal com níveis limitados de radiação ao nível do esqueleto e da medula óssea. O quelato de ligação tiuxetano forma um complexo estável com os radioisótopos ítrio-90 e índio-111, prevenindo-se apenas uma degradação insignificante devida a radiólise.

Os estudos de toxicidade de dose única e de dose repetida do composto não radioativo realizados em macacos cynomolgus não indicaram qualquer outro risco para além da depleção prevista das células B, decorrente da utilização de ibritumomab tiuxetano por si só, ou em combinação com rituximab. Não foram efetuados estudos sobre a toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. Não foram realizados estudos sobre o potencial mutagénico e carcinogénico de Zevalin. Devido à exposição a radiações ionizantes, resultante da marcação radioativa, é necessário considerar um risco de efeitos mutagénicos e carcinogénicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Frasco para injetáveis de ibritumomab tiuxetano:

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

Frasco para injetáveis de acetato de sódio:

Acetato de sódio

Água para preparações injetáveis

Frasco para injetáveis de formulação tamponada:

Fosfato dissódico dodeca-hidratado

Solução de albumina humana

Ácido clorídrico, diluído (para ajuste do pH)

Ácido pentético

Cloreto de potássio

Di-hidrogenofosfato de potássio

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 12.

Não foram observadas quaisquer incompatibilidades entre o Zevalin e os conjuntos de perfusão.

6.3 Prazo de validade

66 meses.

Recomenda-se a utilização imediata após a marcação radioativa. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 8 horas a uma temperatura entre 2°C e 8°C e protegida da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Conservar os frascos para injetáveis na embalagem de origem a fim de proteger da luz.

A conservação de radiofármacos deve ser feita em conformidade com a legislação nacional relativa a materiais radioativos.

Condições de conservação do produto marcado radioativamente, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Zevalin é fornecido num conjunto para a preparação de ibritumomab tiuxetano marcado radioativamente com ítrio-90 (⁹⁰Y).

Zevalin contém 1 de cada um dos seguintes artigos:

Frasco para injetáveis de ibritumomab tiuxetano: frasco para injetáveis de vidro de tipo I com rolha de borracha (bromobutilo revestido a teflon) contendo 2 ml de solução.

Frasco para injetáveis de acetato de sódio: frasco para injetáveis de vidro de tipo I com rolha de borracha (bromobutilo revestido a teflon) contendo 2 ml de solução.

Frasco para injetáveis de formulação tamponada: frasco para injetáveis de vidro de tipo I com rolha de borracha (bromobutilo revestido a teflon) contendo 10 ml de solução.

Frasco para injetáveis de reação: frasco para injetáveis de vidro de tipo I com rolha de borracha (bromobutilo revestido a teflon).

Tamanho da embalagem de 1 conjunto.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Advertência geral

Os radiofármacos devem ser recebidos, utilizados e administrados apenas por pessoas autorizadas em ambientes clínicos designados para o efeito. A sua receção, conservação, utilização, transferência e eliminação estão sujeitas aos regulamentos e/ou licenças apropriadas da organização oficial competente.

Os radiofármacos devem ser preparados de uma forma que satisfaça simultaneamente os requisitos de segurança contra radiações e os de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas as precauções apropriadas relativamente à técnica asséptica.

O conteúdo do conjunto destina-se exclusivamente à preparação de ibritumomab tiuxetano marcado radioativamente com ítrio-90 e não pode ser administrado diretamente ao doente sem primeiro passar pelo procedimento preparativo.

Para instruções relativamente à preparação extemporânea do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Caso a integridade da embalagem do medicamento esteja comprometida, em algum momento durante a preparação, este não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser levados a cabo de forma a minimizar o risco de contaminação do medicamento e de irradiação dos operadores. A utilização de blindagem apropriada é obrigatória.

O conteúdo do conjunto antes da preparação extemporânea não é radioativo. No entanto, após a adição do ítrio-90, é obrigatório assegurar uma blindagem adequada da preparação final.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Os materiais contaminados devem ser eliminados como resíduos radioativos pela via autorizada.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Spectrum Pharmaceuticals B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Países Baixos

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/264/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2004
Data da última renovação: 16 de janeiro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11. DOSIMETRIA

O ítrio-90 decai por emissão de partículas beta de alta energia com uma semi-vida física de 64,1 horas (2,67 dias). O produto do decaimento radioativo é o zircónio-90 estável. O comprimento do percurso das emissões beta (χ_{90}) pelo ítrio-90 no tecido é de 5 mm.

Foram efetuadas análises da dose de radiação absorvida esperada, utilizando produção de imagens quantitativas com o emissor de raios gama Zevalin marcado radioativamente com [^{111}In], análises sanguíneas e o programa informático MIRDOSE3. A dose de Zevalin marcado radioativamente com [^{111}In] para imagiologia foi sempre dada imediatamente após uma perfusão com rituximab a 250 mg/m² para destruir as células CD20+ periféricas e otimizar a biodistribuição. Após a administração de Zevalin marcado radioativamente com [^{111}In], foram obtidas imagens de todo o corpo em oito períodos de tempo, no máximo, com captação tanto de imagens anteriores como posteriores. Foram recolhidas amostras de sangue, em oito ocasiões diferentes, no máximo, utilizadas para calcular os tempos de residência para a medula vermelha.

Com base em estudos de dosimetria com Zevalin marcado radioativamente com [^{111}In], a dosimetria de radiação estimada para cada um dos órgãos individuais, após a administração de Zevalin marcado radioativamente com [^{90}Y] em atividades de 15 MBq/kg e 11 MBq/kg, foi calculada de acordo com a Dosimetria Clínica de Radiação Interna (MIRD) (Quadro 3). As doses estimadas de radiação absorvida por órgãos normais foram francamente inferiores aos limites superiores de segurança reconhecidos. Os resultados da dosimetria por doente individual não são indicadores de toxicidade com Zevalin marcado radioativamente com [^{90}Y].

Quadro 3.
Doses estimadas de radiação absorvida de Zevalin [⁹⁰Y]

Órgão	Zevalin- ^[90Y] mGy/MBq	
	Mediana	Intervalo
Baço ¹	9,4	1,8 – 20,0
Fígado ¹	4,8	2,9 - 8,1
Parede inferior do intestino grosso ¹	4,7	3,1 – 8,2
Parede superior do intestino grosso ¹	3,6	2,0 – 6,7
Parede do coração ¹	2,9	1,5 - 3,2
Pulmões ¹	2,0	1,2 - 3,4
Testículos ¹	1,5	1,0 - 4,3
Intestino delgado ¹	1,4	0,8 – 2,1
Medula vermelha ²	1,3	0,6 - 1,8
Parede da bexiga ³	0,9	0,7 - 1,3
Superfícies ósseas ²	0,9	0,5 - 1,2
Ovários ³	0,4	0,3 - 0,5
Útero ³	0,4	0,3 - 0,5
Glândulas supra-renais ³	0,3	0,2 - 0,5
Cérebro ³	0,3	0,2 - 0,5
Mamas ³	0,3	0,2 - 0,5
Parede da vesícula biliar ³	0,3	0,2 - 0,5
Músculo ³	0,3	0,2 - 0,5
Pâncreas ³	0,3	0,2 - 0,5
Pele ³	0,3	0,2 - 0,5
Estômago ³	0,3	0,2 - 0,5
Timo ³	0,3	0,2 - 0,5
Tiroide ³	0,3	0,2 - 0,5
Rins ¹	0,1	0,0 – 0,3
Organismo como um todo ³	0,5	0,4 – 0,7

¹ Região de interesse do órgão

² Região de interesse do sacro

³ Região de interesse do organismo como um todo

12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Leia atentamente as instruções completas antes de iniciar o procedimento de preparação.

Têm de ser utilizadas técnicas assépticas e as precauções adequadas para a manipulação de materiais radioativos.

Têm de ser utilizadas luvas à prova de água na preparação e durante a determinação da pureza radioquímica de Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y].

Têm de ser tomadas as precauções relativas a proteção contra radiação em conformidade com a regulamentação local, uma vez que a administração de produtos radiofarmacêuticos cria riscos para

outras pessoas decorrentes da radiação externa ou contaminação proveniente de derrames de urina, vômitos, etc.

Características do ítrio-90

- Recomendam-se as seguintes características mínimas do ítrio-90:

Concentração de radioatividade no momento da utilização	1,67 a 3,34 GBq/ml
Atividade extraível total a fornecer no momento da utilização	≥ 1,48 GBq correspondendo a 0,44 ml a 0,89 ml de solução de ítrio-90
Concentração de HCl	0,035-0,045 M
Identificação do cloreto	Positivo
Identificação do ítrio	Positivo
Pureza radioquímica da solução de cloreto de ítrio-90	≥ 95% de ítrio-90 iônico livre
Endotoxinas bacterianas	≤ 150 EU/ml
Esterilidade	Nenhum crescimento
Pureza radionuclídica do teor em estrôncio-90	≤ 0,74 MBq de estrôncio-90 / 37 GBq de ítrio-90
Impurezas metálicas	
Metais totais*	≤ 50 ppm
Metais individuais*	≤ 10 ppm de cada

* Os metais a incluir têm que se basear no processo de fabrico específico. O controlo destes metais pode ser obtido quer através da validação do processo como do teste de libertação.

- Testes adicionais eventualmente necessários para a avaliação da conformidade:

Impurezas específicas do processo:

Carbono orgânico total (ex.: quelantes orgânicos)	Abaixo do limite de quantificação*
Resíduos do processo (ex.: amónia, nitrato)	Abaixo do limite de quantificação*
Impurezas Alfa totais	Abaixo do limite de quantificação*
Outras impurezas Beta totais (não estrôncio-90)	Abaixo do limite de quantificação*
Impurezas Gama totais	Abaixo do limite de quantificação*

* Necessita de ser incluído como teste de libertação ou controlado através da validação do processo se se situar acima do limite de quantificação

Instruções para marcação radioativa do Zevalin com Ítrio-90:

Para a preparação de Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y], tem que ser utilizado cloreto de ítrio-90 estéril, isento de pirogénios, da qualidade especificada acima.

Antes da marcação radioativa, trazer o conjunto de Zevalin refrigerado à temperatura ambiente (25 °C).

Limpar os fechos de borracha de todos os frascos do conjunto e do frasco para injetáveis de cloreto de ítrio-90 refrigerados com um algodão embebido em álcool e deixar secar ao ar.

Colocar o frasco de reação do conjunto numa proteção adequada para utilização (plástico revestido por chumbo).

Passo 1: Transferir a solução de acetato de sódio para o frasco de reação

Utilizando uma seringa esterilizada de 1 ml, transferir a solução de acetato de sódio para o frasco de reação. O volume da solução de acetato de sódio adicionada é equivalente a 1,2 vezes o volume do cloreto de ítrio-90 a ser transferido no passo 2.

Passo 2: Transferir o cloreto de ítrio-90 para o frasco de reação

De forma assética, transferir 1500 MBq de cloreto de ítrio-90 com uma seringa esterilizada de 1 ml para o frasco de reação que contém a solução de acetato de sódio transferida no passo 1. Misturar completamente revestindo toda a superfície interna do frasco de reação. Misturar por inversão, com rotação do recipiente, evitando a formação de espuma ou agitar a solução.

Passo 3: Transferir a solução de ibritumomab tiuxetano para o frasco de reação

Utilizando uma seringa esterilizada de 2 a 3 ml, transferir 1,3 ml de solução de ibritumomab tiuxetano para o frasco de reação. Misturar completamente, revestindo toda a superfície interna do frasco de reação. Misturar por inversão, com rotação do recipiente, evitando a formação de espuma ou agitar a solução.

Incubar a solução de cloreto de ítrio-90/acetato/ibritumomab tiuxetano à temperatura ambiente durante cinco minutos. Um tempo de marcação superior a seis minutos ou inferior a quatro minutos dará origem a uma radioincorporação inadequada.

Passo 4: Adicionar a formulação tamponada ao frasco de reação

Utilizando uma seringa de 10 ml com uma agulha de maior calibre (18-20 G), recolher formulação tamponada, resultando num volume combinado total de 10 ml.

Após o período de incubação de 5 minutos, retirar do frasco de reação um volume igual de ar ao da formulação tamponada a adicionar a fim de normalizar a pressão e imediatamente a seguir adicionar cuidadosamente a formulação tamponada pela parte lateral do frasco de reação para concluir a incubação. Não produzir espuma, não abanar nem agitar a mistura.

Passo 5: Proceder ao doseamento da solução de Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] quanto à sua radioatividade específica.

A pureza radioquímica do preparado marcado radioativamente aplica-se enquanto mais de 95% de ítrio-90 estiver incorporado no anticorpo monoclonal.

Antes da administração ao doente, a percentagem de radioincorporação do Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] preparado tem que ser verificada, de acordo com o procedimento descrito a seguir.

Atenção: A dose do doente não pode ultrapassar 1200 MBq.

Instruções para determinar a percentagem de radioincorporação

O ensaio de radioincorporação para a pureza radioquímica é realizado por cromatografia instantânea em camada fina (ITLC) e tem de ser realizado de acordo com o seguinte procedimento:

Materiais necessários não fornecidos no conjunto de Zevalin:

- Câmara de revelação para cromatografia
- Fase móvel: solução (a 0,9%) de 9 mg/ml de cloreto de sódio, isenta de bacteriostáticos
- Tiras para cromatografia instantânea de camada fina (ITLC) (por ex., tiras ITLC TEC-Control, Biodex, Shirley, Nova Iorque, EUA, Art.º N.º 150-772 ou equivalente, dimensões: aproximadamente 0.5-1 cm x 6 cm)
- Frascos de cintilação
- Cocktail de cintilação líquida (por exemplo, Ultima Gold, catálogo N.º 6013329, Packard Instruments, EUA ou equivalente)

Procedimento de doseamento:

- 1.) Adicionar aproximadamente 0,8 ml da solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) à câmara de revelação, assegurando-se de que o líquido não atingirá a marca de origem de 1,4 cm na tira para cromatografia instantânea de camada fina (ITCL).
- 2.) Utilizando uma seringa para insulina de 1 ml com uma agulha de 25 a 26 G, colocar uma gota em suspensão (7-10 µL) de Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] sobre a tira para cromatografia instantânea de camada fina na sua origem. Colocar uma gota em cada tira de cada vez, pondo a revelar três tiras ITLC. Pode ser necessário efetuar uma diluição (1:100) antes da aplicação do Zevalin marcado radioativamente com [⁹⁰Y] nas tiras ITLC.
- 3.) Colocar a tira de ITLC na câmara de revelação e deixar a frente do solvente passar para além da marca dos 5,4 cm.
- 4.) Retirar a tira de ITLC e cortar ao meio na linha de corte de 3,5 cm. Colocar cada metade em frascos de cintilação separados aos quais se tem de acrescentar 5 ml da mistura LSC (por exemplo, Ultima Gold n.º de catálogo 6013329, Packard Instruments, EUA ou equivalente). Contar cada frasco num contador beta ou num contador apropriado durante um minuto (CPM), registar as contagens líquidas, corrigidas em relação às anteriores.
- 5.) Calcular a Pureza Radioquímica média (PRQ) da seguinte maneira:
- 6.) % média de PRQ =
$$\frac{\text{CPM líquidas da metade inferior} \times 100}{\text{CPM líquidas da metade superior} + \text{CPM líquidas da metade inferior}}$$
- 7.) Se a pureza radioquímica média for inferior a 95%, a preparação não deve ser administrada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (Ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão de Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 1.1 do PGR apresentado no módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zevalin 1,6 mg/ ml conjunto para preparações radiofarmacêuticas para perfusão
Ibritumomab tiuxetano [⁹⁰Y]

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 3,2 mg de ibritumomab tiuxetano* a diluir em 2 ml de solução (1,6 mg por ml).

*anticorpo monoclonal de IgG₁ murino produzido por tecnologia de ADN recombinante numa linha celular de ovário de hamster chinês (OHC) e conjugado com o agente quelante MX-DTPA.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Frasco para injetáveis de ibritumomab tiuxetano:

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

Frasco para injetáveis de acetato de sódio:

Acetato de sódio
Água para preparações injetáveis

Frasco para injetáveis de formulação tamponada:

Solução de albumina humana
Cloreto de sódio
Fosfato dissódico dodeca-hidratado
Hidróxido de sódio
Di-hidrogenofosfato de potássio
Cloreto de potássio
Ácido pentético
Ácido clorídrico, diluído
Água para preparações injetáveis

Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Conjunto para preparações radiofarmacêuticas para perfusão.

Um frasco para injetáveis de ibritumomab tiuxetano

2 ml de solução de acetato de sódio

10 ml de formulação tamponada

Frasco de reação vazio (10 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Deve ser administrado apenas por pessoal autorizado

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Recomenda-se a utilização imediata após a marcação radioativa. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 8 horas a uma temperatura entre 2°C e 8°C e protegida da luz.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar os frascos para injetáveis no recipiente de origem a fim de proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Os materiais contaminados devem ser eliminados como resíduos radioativos pela via autorizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/264/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SOLUÇÃO DE IBRITUMOMAB TIUXETANO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zevalin 1,6 mg/ml conjunto para preparações radiofarmacêuticas
Solução de ibritumomab tiuxetano
Perfusão por via intravenosa, após a preparação.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3,2 mg/2 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE ACETATO DE SÓDIO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zevalin 1,6 mg/ml conjunto para preparações radiofarmacêuticas
Solução de acetato de sódio
Perfusão por via intravenosa, após a preparação.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE FORMULAÇÃO TAMPONADA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zevalin 1,6 mg/ml conjunto para preparações radiofarmacêuticas
Solução de formulação tamponada
Perfusão por via intravenosa, após a preparação.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
FRASCO DE REAÇÃO**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zevalin 1,6 mg/ml conjunto para preparações radiofarmacêuticas
Frasco de reação
Perfusão por via intravenosa, após a preparação.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Vazio

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Zevalin 1,6 mg/ ml conjunto para preparações radiofarmacêuticas para perfusão Ibritumomab tiuxetano [⁹⁰Y]

Leia com atenção todo este folheto antes que este medicamento lhe seja administrado pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zevalin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Zevalin lhe ser administrado
3. Como utilizar Zevalin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zevalin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O QUE É ZEVALIN E PARA QUE É UTILIZADO

Este medicamento é um radiofármaco utilizado apenas em terapêutica.

O Zevalin é um conjunto para a preparação da substância ativa ibritumomab tiuxetano [⁹⁰Y], um anticorpo monoclonal marcado radioativamente com a substância radioativa ítrio-90 [⁹⁰Y]. Zevalin liga-se a uma proteína (CD20) na superfície dos glóbulos brancos (células B), destruindo-as com a radiação.

Zevalin é utilizado no tratamento de doentes que sofrem de subgrupos específicos de linfoma não Hodgkin de células B (LNH de CD20+ indolentes ou células B transformadas) se um tratamento prévio com rituximab, outro anticorpo monoclonal, não tiver funcionado ou tiver deixado de funcionar (doença refratária ou remissiva).

Zevalin também é utilizado em doentes com linfoma folicular não tratados previamente. É utilizado como terapêutica de **consolidação** para melhorar a redução do número de células do linfoma (remissão) alcançada com o regime de quimioterapia inicial.

A utilização de Zevalin envolve a exposição a pequenas quantidades de radioatividade. O seu médico e o médico de medicina nuclear consideraram que o benefício clínico que irá obter do tratamento com o radiofármaco é maior do que o risco devido à utilização da radiação.

2. O QUE PRECISA DE SABER ANTES DE ZEVALIN LHE SER ADMINISTRADO

Zevalin não lhe deve ser administrado:

- **se tem alergia** (hipersensibilidade) a qualquer um dos seguintes:
 - ibritumomab tiuxetano, cloreto de ítrio ou a qualquer dos componentes de Zevalin (indicados na secção 6 “Qual a composição de Zevalin”)
 - rituximab ou a outras proteínas derivadas de murino
- se estiver grávida ou a amamentar (ver também secção “Gravidez e aleitamento”).

Tome especial cuidado com Zevalin

Nos seguintes casos, a utilização de Zevalin não é recomendada uma vez que a sua segurança e eficácia não foram estabelecidas.

- **Mais de um quarto** da sua medula óssea contém células anómalas malignas.
- Se mais de um quarto da sua medula óssea **tiver sido submetida a radiação externa (um tipo de radioterapia).**
- **Se recebeu apenas Zevalin e o número das suas plaquetas sanguíneas for inferior a 100.000/mm³**
- **Se o número das suas plaquetas sanguíneas for inferior a 150.000/mm³ após quimioterapia**
- **Se o número dos seus glóbulos brancos for inferior a 1.500/mm³**
- **Se tiver feito anteriormente um transplante de medula óssea ou tiver recebido células sanguíneas indiferenciadas.**

Se tiver recebido tratamento com outras proteínas (especialmente derivadas de ratinho) antes do tratamento com Zevalin, pode ter maior probabilidade de ter uma reação alérgica. Poderá ser necessário, portanto, fazer análises para deteção de anticorpos especiais.

Além disso, Zevalin não é recomendado em doentes com linfoma não Hodgkin envolvendo o cérebro e/ou a medula espinal uma vez que esses doentes não foram incluídos em estudos clínicos.

Crianças

Zevalin não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos de idade uma vez que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas.

Doentes idosos

Estão disponíveis dados limitados em doentes idosos (com mais de 65 anos de idade). Não foram observadas diferenças gerais na segurança e eficácia entre estes doentes e os doentes mais jovens.

Outros medicamentos e Zevalin

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar ou se tiver utilizado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Em particular, o seu médico terá de interromper o tratamento com fatores de crescimento como filgrastim durante um período de três semanas antes de lhe administrar Zevalin, a duas semanas após o tratamento com Zevalin.

Se Zevalin lhe for administrado em menos de 4 meses após quimioterapia contendo a substância ativa fludarabina, pode correr um risco mais elevado de ter um número reduzido de células sanguíneas.

Informe o seu médico que lhe foi administrado Zevalin, se após a sua utilização tiver de ser vacinado.

Gravidez e amamentação

Zevalin não pode ser utilizado durante a gravidez. O seu médico realizará análises para excluir uma gravidez antes de iniciar o tratamento. Mulheres com potencial para engravidar e doentes homens têm de usar um contraceptivo fiável durante o tratamento com Zevalin e durante um ano após a interrupção do tratamento.

Existe o possível risco que a radiação ionizante pelo Zevalin possa prejudicar os seus ovários e testículos. Consulte o seu médico sobre como isto o pode afetar, especialmente se está a planear ter filhos no futuro.

As mulheres não devem amamentar durante o tratamento e durante 12 meses após ao tratamento

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zevalin pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, uma vez que as tonturas são um efeito secundário frequente. Seja prudente até ter a certeza de não estar afetado.

Zevalin contém sódio

Este medicamento pode conter até 28 mg de sódio por dose, dependendo da concentração da radioatividade. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

3. COMO UTILIZAR ZEVALIN

Existe legislação muito restritiva relativamente à utilização, manuseamento e eliminação de radiofármacos. Zevalin será utilizado apenas em áreas especiais controladas. Este medicamento será manuseado e ser-lhe-á administrado apenas por pessoas treinadas e qualificadas para o utilizar em segurança. Essas pessoas irão ter especial cuidado relativamente à utilização segura deste medicamento e irão mantê-lo informado sobre as suas ações.

A dose de Zevalin depende do seu peso corporal, da contagem de plaquetas sanguíneas e para o que Zevalin está a ser utilizado (indicação). A dose máxima não pode exceder 1200 MBq (megabequerel, uma unidade que mede a radioatividade).

Zevalin é utilizado com outro medicamento que contém a substância ativa rituximab.

No total irá receber 3 perfusões no decurso de duas visitas a uma instalação médica, com 7 a 9 dias de intervalo.

- No dia 1 ser-lhe-á administrada uma perfusão de rituximab
- No dia 7, 8 ou 9 ser-lhe-á administrado uma perfusão de rituximab, seguida por uma perfusão de Zevalin pouco depois (num prazo de 4 horas).

A dose recomendada é:

Para a terapêutica de consolidação em doentes com linfoma folicular

- A dose habitual é de 15 MBq/kg de peso corporal.

Para o tratamento em doentes com linfoma não Hodgkin em remissiva ou refratário sem resposta ao rituximab

- A dose habitual é de 11 ou 15 MBq por kg de peso corporal, dependendo da sua contagem de plaquetas sanguíneas.

Preparação de Zevalin

Zevalin não é utilizado diretamente, devendo primeiro ser preparado pelo seu profissional de saúde. O conjunto permite a união do anticorpo ibritumomab tiuxetano ao isótopo radioativo ítrio-⁹⁰Y (marcado radioativamente).

Como Zevalin é administrado

Zevalin é administrado por perfusão por via intravenosa (gota a gota numa veia), demorando normalmente cerca de 10 minutos.

Depois de Zevalin lhe ser administrado

A quantidade de radiação à qual o seu organismo estará exposto devido ao Zevalin é inferior à da radioterapia. A maioria da radioatividade deteriora-se dentro do corpo, mas uma pequena parte será eliminada através da urina. Por isso, durante uma semana após a perfusão de Zevalin tem de lavar as mãos cuidadosamente depois de urinar.

Após o tratamento, o seu médico realizará análises sanguíneas regulares para verificar os números de plaquetas e de glóbulos sanguíneos. Estes diminuem geralmente por volta dos dois meses após o início do tratamento. Se o seu médico planeia tratá-lo com outro anticorpo após o tratamento com Zevalin, terá de realizar análises relativamente a anticorpos especiais. O seu médico dir-lhe-á se este é o seu caso.

Se recebeu mais Zevalin do que deveria:

O seu médico tratá-lo-á de forma adequada se tiver efeitos adversos específicos. Estes podem incluir a suspensão do tratamento com Zevalin e o tratamento com fatores de crescimento ou com as suas próprias células estaminais.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Zevalin pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe **imediatamente** o seu médico se sentir os seguintes sintomas:

- **infecção:** febre, arrepios
- **infecção do sangue (sépsis):** febre e arrepios, alterações do estado mental, respiração ofegante, aumento da frequência cardíaca, diminuição na micção, pressão arterial baixa, choque, problemas com hemorragias ou coagulação
- **infecções pulmonares (pneumonia):** dificuldades respiratórias
- **contagens baixas de células sanguíneas:** nódoas negras involgares, mais hemorragia do que o habitual após um ferimento, febre ou se sentir um cansaço invulgar ou ofegante
- **reações graves na membrana mucosa,** que podem ocorrer dias ou meses após a administração de Zevalin e/ou rituximab. O seu médico irá interromper o tratamento imediatamente
- **extravasamento** (fuga da perfusão para o tecido circundante); dor, sensação de ardor, picadas ou outra reação no local da perfusão durante a administração. O seu médico irá interromper a perfusão imediatamente e reiniciá-la noutra veia
- **reações alérgicas** (hipersensibilidade)/**reações à perfusão:** os sintomas de reações alérgicas/reações à perfusão podem constituir reações cutâneas, dificuldades respiratórias, inchaço, picadas, rubor, arrepios, tonturas (como possível sinal de tensão arterial baixa). Dependendo do tipo/da gravidade da reação, o seu médico decidirá se o tratamento tem de ser interrompido imediatamente.

Os efeitos secundários assinalados com um asterisco (*) conduziram em alguns casos à morte, tanto em ensaios clínicos como durante a pós-comercialização do medicamento.

Os efeitos secundários assinalados com dois asteriscos (***) foram adicionalmente observados na terapêutica de consolidação.

Efeitos secundários **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- número reduzido de plaquetas sanguíneas, glóbulos brancos e vermelhos (*trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia, anemia*)*
- sensação de enjojo (*náuseas*)
- fraqueza, febre, arrepios (*rigidez*)
- infecção*
- cansaço**
- manchas vermelhas sob a pele (*petéquias*)**

Efeitos secundários **frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infecção do sangue (*sépsis*)*, infecção nos pulmões (*pneumonia*)*, infecção das vias urinárias, infecções fúngicas na boca como sapinhos (*candidíase oral*)
- outros cancros relacionados com o sangue (*síndrome mielodisplásica (SMD) / leucemia mieloide aguda (LMA)*)*, **, dor tumoral
- febre com diminuição do número de glóbulos brancos específicos (*neutropenia febril*): redução das contagens de todas as células sanguíneas (*pancitopenia*)*; diminuição do número de linfócitos (*linfocitopenia*)
- reações alérgicas (*hipersensibilidade*)
- perda de apetite grave (*anorexia*)

- sensação de ansiedade; dificuldade em adormecer (*insônia*)
- tonturas; dor de cabeça,
- hemorragia devido à diminuição nas contagens das plaquetas sanguíneas*,
- tosse; corrimento nasal
- vômitos; dor no estômago (*abdominal*); diarreia; indigestão; irritação na garganta; prisão de ventre
- erupção cutânea; comichão (*prurido*)
- dor nas articulações (*artralgia*); dores musculares (*mialgia*); dores nas costas; dor no pescoço
- dor; sintomas do tipo gripal: sensação geral de mal-estar, inchaço causado por acumulação de líquidos nos braços e pernas e outros tecidos (*edema periférico*); aumento da sudorese
- tensão arterial elevada (*hipertensão*)**
- tensão arterial baixa (*hipotensão*)**
- ausência de menstruação (*amenorreia*)**

Efeitos secundários **pouco frequentes**: (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- batimento cardíaco rápido (*taquicardia*),

Efeitos secundários **raros**: (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- tumor cerebral benigno (*meningioma*),
- hemorragia na cabeça devido a diminuição nas contagens das plaquetas sanguíneas*,

Efeitos secundários cuja frequência é desconhecida:

- reação cutânea e das membranas mucosas (incluindo *Síndrome de Stevens-Johnson*)*
- fuga da perfusão para o tecido circundante (*extravasamento*), provocando inflamação cutânea (*dermatite do local de perfusão*) e descamação (*descamação do local de perfusão*) ou úlceras no local de perfusão
- lesões no tecido à volta dos tumores do sistema linfático e complicações devido ao inchaço desses tumores

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. COMO CONSERVAR ZEVALIN

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Zevalin após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Este medicamento será conservado por um profissional de saúde.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Conservar os frascos para injetáveis na embalagem original para proteger da luz.

A conservação tem de ser efetuada de acordo com a legislação nacional relativamente a materiais radioativos.

Após a marcação radioativa recomenda-se a utilização imediata. A estabilidade foi demonstrada durante 8 horas entre 2°C e 8°C e protegido da luz.

6. CONTEÚDO DA EMBALAGEM E OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Zevalin

- A substância ativa é ibritumomab tiuxetano. Cada frasco para injetáveis contém 3,2 mg de ibritumomab tiuxetano em 2 ml de solução (1,6 mg por ml).
- Os outros componentes são:
 - *frasco para injetáveis de ibritumomab tiuxetano*: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis
 - *frasco para injetáveis de acetato de sódio*: acetato de sódio, água para preparações injetáveis
 - *frasco para injetáveis de formulação tamponada*: solução de albumina humana, cloreto de sódio, fosfato dissódico dodeca-hidratado, hidróxido de sódio, di-hidrogenosfosfato de potássio, cloreto de potássio, ácido pentético, ácido clorídrico (diluído) para ajuste do pH, água para preparações injetáveis

A formulação final após a marcação radioativa contém 2,08 mg de ibritumomab tiuxetano [⁹⁰Y] num volume total de 10 ml.

Qual o aspeto de Zevalin e conteúdo da embalagem

Zevalin é um conjunto para preparações radiofarmacêuticas para perfusão contendo:

- Um frasco para injetáveis de vidro de ibritumomab tiuxetano, com 2 ml de solução límpida, incolor.
- Um frasco para injetáveis de vidro de acetato de sódio, com 2 ml de solução límpida, incolor.
- Um frasco para injetáveis de vidro de formulação tamponada, com 10 ml de solução límpida, de cor amarela a âmbar.
- Um frasco de reação de vidro (vazio)

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Spectrum Pharmaceuticals B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Países Baixos

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o ibritumomab tiuxetano, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

O PRAC considerou que a informação sobre síndrome mielodisplásica (SMD) / leucemia mieloide aguda (LMA) na secção 4.8 do RCM deve ser objeto de maior clarificação. Deverá ser especificado que a frequência “frequentes” atribuída a esta reação adversa ao medicamento provem de um estudo sobre terapêutica de consolidação após indução da remissão em doentes previamente não tratados com linfoma folicular. A descrição da RAM na mesma secção do RCM deverá ser devidamente alterada para especificar quais as declarações que se relacionam com cada uma das duas indicações (terapêutica de consolidação no linfoma folicular vs. linfoma não Hodgkin [LNH] em recidiva ou refratário). O Folheto Informativo deverá também ser devidamente alterado.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao ibritumomab tiuxetano, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) ibritumomab tiuxetano se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.