

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zevalin 1,6 mg/ml, equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ibritumomab tiuxetan* 1,6 mg por ml

Un vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan.

*producido a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino obtenida por ingeniería genética, conjugada con el agente quelante MX-DTPA.

Zevalin se suministra en forma de equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90. La formulación final tras el marcaje radiactivo contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan en un volumen total de 10 ml

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para perfusión.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab.

4.2 Posología y forma de administración

Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) sólo debe ser manipulado y administrado por personal cualificado, legalmente autorizado para utilizar y manipular radionucleidos, en un centro asistencial autorizado. Su preparación, uso, transporte, almacenamiento y eliminación están sometidos a las disposiciones y/o autorizaciones correspondientes. Las perfusiones deben administrarse bajo estrecha supervisión de un médico experimentado, siempre que se disponga de los medios necesarios para la realización de medidas de reanimación de forma inmediata (para las precauciones con el radiofármaco, consulte también las secciones 4.4, 6.6 y 12).

Zevalin debe utilizarse previo tratamiento con rituximab.

Los detalles del uso de rituximab deben consultarse en su ficha técnica.

La solución para perfusión preparada debe administrarse por vía intravenosa lentamente durante 10 minutos. No debe administrarse en forma de bolo intravenoso.

La solución de Zevalin radiomarcado con itrio-90 (⁹⁰Y) debe prepararse como se indica en la sección 12. Para las instrucciones de eliminación, ver sección 6.6.

Antes de la administración al paciente, debe comprobarse el porcentaje de radiactividad asociada a Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) según el procedimiento que se señala en la sección 12.

La preparación no debe administrarse si la pureza radioquímica media es menor del 95%.

La dosis de radiactividad recomendada es:

- En pacientes con un recuento de plaquetas de 150.000 /mm³ o superior: 15 MBq de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) por kg. de peso corporal hasta un máximo de 1200 MBq.
- En pacientes con menos de 150.000 pero más de 100.000 plaquetas/mm³: 11 MBq de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) por kg. de peso corporal hasta un máximo de 1200 MBq.

La perfusión de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) se puede realizar directamente deteniendo el flujo de la bolsa de perfusión y administrándolo directamente en la vía. Es necesario colocar un filtro de 0,2 ó 0,22 micras y baja unión a proteínas en la vía entre el paciente y el sistema de perfusión. Tras la perfusión de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y), la vía debe lavarse con, al menos, 10 ml de suero salino fisiológico al 0,9 % (9 mg/ml).

El tratamiento consiste en la administración intravenosa de dos dosis de rituximab y una dosis de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) en el siguiente orden:

Día 1: perfusión intravenosa de rituximab.

Pauta de perfusión de rituximab: 250 mg/m² de rituximab.

Día 7, 8 o 9: perfusión intravenosa de rituximab poco antes de la administración de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y).

Pauta de perfusión de rituximab: 250 mg/m² de rituximab.

Perfusión de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y): perfusión intravenosa de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) administrada en 10 minutos, hasta una dosis máxima de 1.200 MBq. La preparación no debe administrarse si la pureza radioquímica media es menor del 95%.

Uso repetido

No se dispone de datos sobre tratamientos repetidos en pacientes con Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y).

Niños:

No hay experiencia en niños o adolescentes menores de 18 años.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a ibritumomab tiuxetan, cloruro de itrio, rituximab u otras proteínas murinas o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como la pauta de administración de Zevalin incluye el uso de rituximab, ver también la ficha técnica de rituximab.

Los radiofármacos sólo deben ser utilizados por personal cualificado para el uso y manipulación de radionucleidos por las autoridades competentes. Este radiofármaco sólo puede ser recibido, utilizado y administrado por personas autorizadas en centros designados a tal efecto. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o autorizaciones correspondientes por parte de los organismos oficiales competentes. Los radiofármacos sólo deben ser preparados por el usuario de manera que satisfagan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Deben aplicarse los procedimientos adecuados para cumplir las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos.

En la mayoría de los pacientes, la administración de Zevalin provoca una citopenia grave y prolongada que es reversible generalmente.

En un ensayo clínico en el que se administró Zevalin como consolidación después de la quimioterapia de primera línea se observó una frecuencia más alta de neutropenia y trombocitopenia graves y prolongadas en pacientes que habían recibido Zevalin durante los 4 meses siguientes a la finalización de una pauta de quimioterapia combinada de fludarabina con mitoxantrona y/o ciclofosfamida, comparados con los pacientes que habían recibido otra pauta de quimioterapia. Por tanto, el riesgo de toxicidad hematológica puede aumentar cuando se administra Zevalin poco después (< 4 meses) de pautas que contienen fludarabina.

Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) no debe administrarse a los pacientes que puedan desarrollar signos de toxicidad hematológica que amenacen la vida.

No debe administrarse Zevalin a los pacientes que se mencionan a continuación, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia:

- pacientes con infiltración de la médula ósea por células linfomatosas en una proporción superior al 25%,
- pacientes tratados previamente con radioterapia externa sobre más del 25% de la médula ósea activa,
- pacientes con recuentos de plaquetas <100.000/mm³ o recuentos de neutrófilos <1.500/mm³,
- pacientes sometidos previamente a trasplante de médula ósea o a tratamiento de soporte con células madre hematopoyéticas,
- niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Se deben adoptar precauciones especiales en casos de depleción de la médula ósea.

En los pacientes que hayan recibido proteínas de origen murino antes del tratamiento con Zevalin se debe analizar la presencia de anticuerpos antimurinos humanos (HAMA). Los pacientes que hayan desarrollado HAMA pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con Zevalin u otras proteínas de origen murino.

Pueden producirse reacciones graves a la infusión durante la infusión con rituximab o después, que pueden asociarse con dolor torácico, shock cardiogénico, infarto de miocardio, edema pulmonar, fibrilación ventricular, apnea, broncoespasmo, disnea, hipoxia, edema angioneurótico, sofocos, hipotensión, SSRA e infiltración pulmonar. Las reacciones relacionadas con la infusión debidas a Zevalin son menos comunes y menos intensas.

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad de otro tipo en menos del 1% de los pacientes después de la administración de proteínas por vía intravenosa. Debe disponerse de medicamentos para el tratamiento de las reacciones por hipersensibilidad, tales como adrenalina, antihistamínicos y corticosteroides, para su empleo inmediato en caso de reacción alérgica durante la administración de rituximab y Zevalin radiomarcado.

Tras la administración de Zevalin se debe determinar la presencia de HAMA antes de cualquier tratamiento futuro con proteínas de origen murino.

Raramente se han comunicado reacciones mucocutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson con desenlace mortal, en asociación con el régimen terapéutico de Zevalin, que incluye rituximab y Zevalin radiomarcado. El tiempo de aparición de las reacciones varió entre unos días y meses. Los pacientes que sufran una reacción mucocutánea no deben ser tratados posteriormente con ninguno de los componentes del régimen terapéutico de Zevalin.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales sobre los efectos en la fertilidad y la función reproductora. Dada la naturaleza del medicamento, las mujeres en edad fértil y también los varones

deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Zevalin y los 12 meses siguientes.

La seguridad de la inmunización con cualquier vacuna, especialmente con las vacunas de virus vivos, después del tratamiento con Zevalin no ha sido estudiada. Tampoco se ha estudiado la capacidad para generar una respuesta humoral primaria o de memoria a cualquier vacuna.

Durante la inyección de Zevalin es necesario mantener una monitorización estrecha en busca de evidencias indicativas de extravasación, con el fin de evitar daños tisulares secundarios a la radiación. En caso de producirse algún signo o síntoma de extravasación, la perfusión debe detenerse inmediatamente y reanudarse en otra vena.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existen interacciones conocidas con otros medicamentos. No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios sobre el efecto de ibritumomab tiuxetan en la reproducción de animales. Dado que se sabe que la IgG atraviesa la placenta y que se emplea radiación, Zevalin no debe utilizarse durante el embarazo. Debe descartarse la existencia de embarazo antes del inicio del tratamiento en mujeres. Las mujeres en edad fértil y también los varones deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Zevalin y los 12 meses siguientes. Cuando sea necesario administrar Zevalin a mujeres en edad fértil, deberá obtenerse siempre información sobre la existencia de embarazo. Hay que asumir que toda mujer con una falta en el período menstrual está embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En dicho caso deben considerarse tratamientos alternativos que no impliquen la utilización de radiación ionizante.

Se desconoce si ibritumomab tiuxetan se excreta por la leche humana. Dado que la IgG se excreta en la leche humana y que se desconoce la posibilidad de absorción e inmunosupresión en el lactante, las mujeres deben suspender la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Zevalin puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pues se han notificado mareos como efecto secundario frecuente.

4.8 Reacciones adversas

La dosis de radiación resultante de la exposición terapéutica puede dar como resultado la aparición de segundas neoplasias y de defectos hereditarios. Es necesario asegurarse de que los riesgos de la radiación son menores que los de la propia enfermedad.

Se puede esperar que la mayoría de los pacientes experimenten reacciones adversas.

La frecuencia de las reacciones adversas comunicadas a continuación (muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras $< 1/10.000$) se basa en los datos de los ensayos clínicos. Las reacciones adversas procedentes de la experiencia posterior a la comercialización se describen por separado. Las reacciones adversas están clasificadas, al menos, como posiblemente relacionadas con el régimen terapéutico de Zevalin, que incluye rituximab y Zevalin radiomarcado.

Reacciones anafilácticas e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad de otro tipo en menos del 1% de los pacientes después de la administración de proteínas por vía intravenosa. Debe disponerse de medicamentos para el tratamiento de las reacciones por hipersensibilidad, tales como adrenalina,

antihistamínicos y corticosteroides, para su empleo inmediato en caso de reacción alérgica durante la administración de Zevalin.

Reacciones adversas hematológicas

La toxicidad hematológica ha sido observada con mucha frecuencia en los ensayos clínicos, representando un factor limitante de la dosis. La mediana de los tiempos hasta alcanzar los nadires en los recuentos de plaquetas y granulocitos fue de unos 60 días después de la administración de Zevalin. Se notificó trombocitopenia de grado 3 o 4 con medianas de tiempo hasta la recuperación de 13 y 21 días, y neutropenia de grado 3 o 4 con medianas de tiempo hasta la recuperación de 8 y 14 días.

Infecciones

Durante las 13 primeras semanas tras el tratamiento con Zevalin, es muy frecuente que los pacientes desarrollen infecciones. Se notificaron infecciones de grado 3 y 4 con frecuencia. Durante el seguimiento las infecciones fueron frecuentes. De éstas, las de grado 3 fueron frecuentes y las de grado 4 poco frecuentes.

Segundas neoplasias

Se han comunicado casos de mielodisplasia/leucemia mieloide aguda (LMA) en 5 de los 211 pacientes asignados al tratamiento con Zevalin. El riesgo de desarrollar mielodisplasia o leucemia secundaria al tratamiento con agentes alquilantes es bien conocido. Puesto que todos estos pacientes recibieron tratamiento previo con agentes alquilantes, los resultados disponibles hasta la fecha no ofrecen datos suficientes para saber si Zevalin contribuye a aumentar o prolongar el riesgo de mielodisplasia.

Incidencia de reacciones adversas por clasificación de órganos del sistema MedDRA.

En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas por clasificación de órganos del sistema MedDRA:

En total, la incidencia de infecciones de cualquier etiología fue muy frecuente, pero se mencionan en la tabla con el término concreto notificado.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Infecciones e infestaciones		Infección*, Sepsis*, Neumonía*, Infección de las vías urinarias Candidiasis oral		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Dolor tumoral, Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda*		Meningioma
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia, Anemia*	Neutropenia febril, Pancitopenia*, Linfocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción de hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia		

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, Cefalea,		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	
Trastornos vasculares		Hemorragia asociada a trombocitopenia*		Hemorragia intracraneal asociada a trombocitopenia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Rinitis		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, Dolor abdominal, Diarrea, Dispepsia, Irritación de la garganta, Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, Prurito,		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, Mialgia, Dolor de espalda, Dolor de cuello		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar administración	Astenia, Fiebre, Escalofríos	Dolor, Síndrome gripal, Malestar, Edema periférico, Aumento de la sudoración		

**Se han descrito casos mortales tanto en ensayos clínicos como en la experiencia posterior a la comercialización*

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

La progresión de la enfermedad es la evolución natural de la enfermedad subyacente.

Experiencia posterior a la comercialización:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raramente se han notificado reacciones mucocutáneas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, con desenlace mortal, en la experiencia posterior a la comercialización.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se han recibido informes aislados de extravasación con la consiguiente reacción en el lugar de la perfusión, como dermatitis, descamación y úlcera en dicho lugar.

Se han recibido informes aislados en los que se constata que la radiación asociada a Zevalin puede causar daños al tejido que circunda al linfoma y complicaciones debidas a la tumefacción del linfoma.

Puesto que la pauta de administración de Zevalin incluye el uso de rituximab, ver también la ficha técnica de rituximab.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se produjeron sobredosis que alcanzaron los 19,2 MBq/kg. de Zevalin marcado con itrio-90 (90Y). Se observó la toxicidad hematológica esperada, incluyendo los grados 3 ó 4. Los pacientes se recuperaron de estos signos de toxicidad y las sobredosis no se asociaron a desenlaces graves o mortales.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis por Zevalin marcado con itrio-90 (90Y). El tratamiento consiste en la suspensión de Zevalin y tratamiento de apoyo, que puede incluir factores de crecimiento. Si se dispone de ellas, se deben administrar como soporte células madre autólogas para el manejo de la toxicidad hematológica.

En caso de administración accidental del precursor puro del radiofármaco itrio-90, consulte la ficha técnica de itrio-90.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos radiofármacos terapéuticos, varios.
Código ATC: V10XX02.

Este medicamento se ha autorizado bajo “Circunstancias excepcionales”.

Esto significa que por razones éticas no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y este RCP se actualizará cuando sea necesario.

Ibritumomab tiuxetan es un anticuerpo monoclonal recombinante murino tipo IgG1 kappa específico para el antígeno CD20 de las células B. Ibritumomab tiuxetan se une específicamente al antígeno CD20, que se localiza en la superficie de los linfocitos B malignos y normales. Durante la maduración de las células B, el CD20 se expresa por primera vez en el estadio medio del linfoblasto B (prolinfocito B) y desaparece durante el estadio final de maduración de las células B hacia células plasmáticas. No se desprende de la superficie celular ni se interna en la célula al unirse al anticuerpo. El anticuerpo conjugado tiene una constante de afinidad aparente por el antígeno CD20 de aproximadamente 17 nM. El patrón de unión es muy limitado, sin reactividad cruzada con otros leucocitos u otros tipos de tejido humano.

Zevalin marcado con itrio-90 (^{90}Y) se une específicamente a las células B, incluyendo las células malignas que expresan el CD20. El isótopo itrio-90 es un emisor β puro con un alcance medio de 5 mm aproximadamente. Esto le otorga su capacidad de destruir las células diana y las células vecinas.

El tratamiento previo con rituximab es necesario para eliminar las células B circulantes, permitiendo que Zevalin libere la radiación a los linfomas de un modo más específico. Se administra una dosis de rituximab reducida en comparación con la monoterapia autorizada.

El tratamiento con Zevalin marcado con itrio-90 (^{90}Y) también produce depleción de las células B CD20+ normales. Los estudios farmacodinámicos demostraron que se trata de un efecto temporal; la recuperación de las células B normales empezó en un plazo de 6 meses, y la mediana del recuento de células B se normalizó en los 9 meses siguientes al tratamiento.

La seguridad y la eficacia del tratamiento con Zevalin se evaluaron en dos ensayos multicéntricos en los que participaron un total de 197 sujetos. El tratamiento con Zevalin se administró en dos fases (ver la sección 4.2). En un tercer estudio en el que participaron un total de 30 pacientes con trombocitopenia leve (recuento de plaquetas de 100.000 a 149.000/mm³) se definió mejor la eficacia y la toxicidad de una variación del tratamiento con Zevalin utilizando una actividad reducida de Zevalin- (^{90}Y).

El estudio 1 constaba de un único grupo de 54 pacientes con linfoma folicular en recaída refractario al tratamiento con rituximab. Se consideró refractarios a los pacientes cuyo último tratamiento previo con rituximab no había provocado una respuesta completa o parcial, así como a aquellos en los que el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad (TPE) había sido menor de 6 meses. La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) utilizando los International Workshop Response Criteria (IWRC). Las variables secundarias de eficacia fueron el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad (TPE) y la duración de la respuesta (DR). En un análisis secundario en el que se comparó la respuesta objetiva al tratamiento con Zevalin con la observada con el tratamiento más reciente con rituximab, la mediana de la duración de la respuesta después del tratamiento con Zevalin fue de 6 meses frente a 4 meses. En la Tabla 1 se resumen los datos de eficacia de este estudio.

El estudio 2 fue un estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico, en el que se comparó el tratamiento con Zevalin frente al tratamiento con rituximab. El ensayo se realizó en 143 pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular o de bajo grado en recaída o refractario, o LNH de células B transformadas. Un total de 73 pacientes recibieron el tratamiento con Zevalin y 70 pacientes fueron tratados con cuatro dosis semanales de 375 mg/m² de rituximab en perfusión i.v. La variable principal de eficacia del estudio fue la determinación de la TRG utilizando los IWRC (véase la Tabla 1). La TRG fue significativamente más alta (80% frente al 56%, $p = 0,002$) en los pacientes tratados con la pauta terapéutica de Zevalin. No hubo diferencias significativas en las variables secundarias, la duración de la respuesta y el tiempo hasta la progresión, entre los dos grupos de tratamiento.

Tabla 1.
Resumen de los datos de eficacia¹

	Estudio 1	Estudio 2	
	Tratamiento con Zevalin n = 54	Tratamiento con Zevalin n = 73	Rituximab n = 70
Tasa de Respuesta Global (%)	74	80	56
Tasa de Respuesta Completa (%)	15	30	16
Tasa de RCnc ² (%)	0	4	4
Mediana de DR ^{3,4} (Meses) [Rango ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
Mediana del TPE ^{3,6} (Meses) [Rango ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]

¹ IWRC: International Workshop Response Criteria

² RCnc: Respuesta Completa no confirmada

³ Valor estimado en el rango observado.

⁴ Duración de la Respuesta: intervalo comprendido entre el comienzo de la respuesta y la progresión de la enfermedad.

⁵ “+” indica respuesta continuada

⁶ Tiempo hasta la Progresión de la Enfermedad: intervalo comprendido entre la primera perfusión y la progresión de la enfermedad.

El estudio 3 se realizó en un único grupo de 30 pacientes con LNH de bajo grado, folicular o de células B transformadas, en recaída o refractario, que presentaban trombocitopenia leve (recuento de plaquetas de 100.000 a 149.000 células/mm³). Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaban infiltración linfomatosa de la médula ósea \geq al 25% y/o afectación de la reserva medular ósea. Se consideró que tenían afectación de la reserva medular ósea si presentaban alguno de los antecedentes siguientes: tratamiento mieloablativo previo con soporte de células madre; radiación externa previa de más del 25 % de la médula activa; recuento de plaquetas <100.000 células/mm³; o recuento de neutrófilos <1.500 células/mm³. En este estudio se utilizó una modificación de la pauta de tratamiento con Zevalin utilizando menor actividad de Zevalin-(90Y) por peso corporal (11 MBq/kg.). Se observaron respuestas clínicas duraderas objetivas [TRG 67% (IC 95%: 48-85%), mediana de DR de 11,8 meses (rango: 4-17 meses)], con una mayor incidencia de toxicidad hematológica (véase la sección 4.8) que en los estudios 1 y 2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En pacientes tratados con perfusiones i.v. de 250 mg/m² de rituximab, seguidas de inyecciones i.v. de 15 MBq/kg. de Zevalin marcado con itrio-90 (90Y), la mediana de la semivida efectiva en suero de Zevalin marcado con itrio-90 (90Y) fue de 28 horas.

Como el itrio-90 forma un complejo estable con ibritumomab tiuxetan, la biodistribución del fármaco radiomarcado sigue la biodistribución del anticuerpo. La irradiación por las partículas beta emitidas por el itrio-90 se produce en un radio de 5 mm alrededor del isótopo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios pre-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos en base a los estudios de toxicidad a dosis única y a dosis repetida.

La estimación de la dosis de radiación en humanos obtenida a partir de los estudios de biodistribución realizados en ratones con ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (^{90}Y) o con indio-111 (^{111}In) indicó una radiación aceptable para el tejido humano normal, con niveles limitados de radiación al esqueleto y a la médula ósea. El enlace de tiuxetan quelado forma un complejo estable con los radioisótopos itrio-90 e indio-111 y sólo cabe esperar una degradación insignificante por radiolisis.

Los estudios de toxicidad de dosis única y dosis repetida del compuesto no radiactivo realizados en monos cinomolgus no indicaron ningún otro riesgo, aparte de la esperada depleción de células B provocada por la utilización de ibritumomab tiuxetan sólo o en asociación con rituximab.

No se han realizados estudios de toxicidad reproductivani de toxicidad para el desarrollo (ver secciones 4.4 y 4.6).

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico y carcinogénico de Zevalin. Debido a la exposición a radiación ionizante derivada del radiomarcaje, deberá tenerse en cuenta el riesgo de efectos mutagénicos y carcinogénicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vial de ibritumomab tiuxetan:

- Cloruro de sodio
- Agua para preparaciones inyectables

Vial de acetato de sodio:

- Acetato de sodio
- Agua para preparaciones inyectables

Vial con solución tampón:

- Solución de albúmina humana
- Cloruro de sodio
- Fosfato de disodio dodecahidrato
- Hidróxido de sodio
- Dihidrógeno fosfato de potasio
- Cloruro de potasio
- Ácido pentético
- Ácido clorhídrico diluido
- Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, a excepción de los mencionados en la sección 12.

No se han observado incompatibilidades entre Zevalin y los sistemas de perfusión.

6.3 Período de validez

3 años.

Se recomienda utilizarlo inmediatamente después del radiomarcado. Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 8 horas a 2 °C – 8 °C y protegido de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del producto radiomarcado, ver sección 6.3.

Los procedimientos de conservación deben cumplir los requisitos locales sobre materiales radiactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial con 2 ml de solución de ibritumomab tiuxetan (vidrio de tipo I) con tapón de goma (bromobutilo recubierto de teflón).

Vial con 2 ml de solución de acetato de sodio (vidrio de tipo I) con tapón de goma (bromobutilo recubierto de teflón).

Vial con 10 ml de solución tampón (vidrio de tipo I) con tapón de goma (bromobutilo recubierto de teflón).

Vial de reacción de 10 ml vacío (vidrio de tipo I) con tapón de goma (bromobutilo recubierto de teflón).

Cada envase contiene 1 equipo.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación

Debe emplearse una técnica aséptica adecuada y se deben adoptar las precauciones necesarias para el manejo de materiales radiactivos.

En la preparación y durante la determinación de la pureza radioquímica de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) deben utilizarse guantes impermeables. Para las instrucciones de preparación, ver sección 12.

Radioprotección

Deben adoptarse las precauciones de radioprotección establecidas en la legislación local, puesto que la administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación originada por salpicaduras de orina, vómitos, etc.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Los materiales contaminados deben eliminarse como desechos radiactivos por la vía autorizada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Schering Pharma AG
13342 Berlín
Alemania

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/264/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 de enero de 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11. DOSIMETRÍA

El itrio-90 decae mediante la emisión de partículas beta de alta energía, con una semivida física de 64,1 horas (2,67 días). El producto derivado del decaimiento radiactivo es el zirconio-90 estable. El alcance de la emisión beta (χ_{90}) del itrio-90 en los tejidos es de 5 mm.

Los análisis para estimar la dosis de radiación absorbida se realizaron utilizando técnicas cuantitativas de imagen con Zevalin marcado con el emisor gamma indio-111 (^{111}In), muestras de sangre y el programa informático MIRDSE3. La dosis Zevalin marcado con indio-111 (^{111}In) para la obtención de imágenes se administró en todos los casos inmediatamente después de una perfusión de rituximab a dosis de 250 mg/m² para deplecionar las células CD20+ periféricas y optimizar la biodistribución. Después de la administración de Zevalin marcado con indio-111 (^{111}In), se realizaron rastreos de cuerpo entero hasta en 8 momentos distintos, obteniéndose imágenes en proyección anterior y posterior. Se extrajeron muestras de sangre, utilizadas para calcular los tiempos de permanencia en el tejido hematopoyetico, hasta en ocho momentos diferentes.

Basándose en estudios de dosimetría con Zevalin marcado con indio-111 (^{111}In), se calculó la dosimetría de la radiación estimada para cada órgano tras la administración de Zevalin marcado con itrio-90 (^{90}Y) a dosis de 15 MBq/kg. y 11 MBq según la Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) (Tabla 2). Las dosis estimadas de radiación absorbida en los órganos normales estuvieron muy por debajo de los límites superiores de seguridad reconocidos. Los resultados de la dosimetría de pacientes individuales no fueron predictivos de la toxicidad de Zevalin marcado con itrio-90 (^{90}Y).

Tabla 2
Dosis estimadas de radiación absorbida procedente de Zevalín-(⁹⁰Y)

Órgano	Zevalín-(⁹⁰ Y) mGy/MBq	
	Mediana	Rango
Bazo ¹	9,4	1,8 – 20,0
Hígado ¹	4,8	2,9 - 8,1
Pared del colon descendente ¹	4,7	3,1 – 8,2
Pared del colon ascendente ¹	3,6	2,0 – 6,7
Pared cardíaca ¹	2,9	1,5 - 3,2
Pulmones ¹	2,0	1,2 - 3,4
Testículos ¹	1,5	1,0 – 4,3
Intestino delgado ¹	1,4	0,8 – 2,1
Tejido hematopoyetico ²	1,3	0,6 - 1,8
Pared de la vejiga urinaria ³	0,9	0,7 – 1,3
Superficies óseas ²	0,9	0,5 - 1,2
Ovarios ³	0,4	0,3 - 0,5
Útero ³	0,4	0,3 - 0,5
Suprarrenales ³	0,3	0,2 - 0,5
Cerebro ³	0,3	0,2 - 0,5
Mamas ³	0,3	0,2 - 0,5
Pared de la vesícula biliar ³	0,3	0,2 - 0,5
Músculo ³	0,3	0,2 - 0,5
Páncreas ³	0,3	0,2 - 0,5
Piel ³	0,3	0,2 - 0,5
Estómago ³	0,3	0,2 - 0,5
Timo ³	0,3	0,2 - 0,5
Tiroides ³	0,3	0,2 - 0,5
Riñones ¹	0,1	0,0 - 0,3
Total en organismo ³	0,5	0,4 – 0,7

¹ Región de interés en el órgano

² Región de interés en el sacro

³ Región de interés: total en organismo

12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

El producto no utilizado o el material de desecho se debe eliminar según los requerimientos locales.

Leer detenidamente las instrucciones de uso antes de comenzar el procedimiento de preparación.

Se debe utilizar una técnica aséptica y las precauciones adecuadas para manipular materiales radiactivos.

Para la preparación y durante la determinación de la pureza radioquímica de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) deben usarse guantes impermeables.

Características del itrio-90

- Se recomiendan las siguientes características mínimas para el itrio-90:

Concentración radiactiva en el momento de la utilización	1,67 a 3,34 GBq/ml
Actividad extraíble total para liberar en el momento de su utilización	≥ 1,48 GBq, que corresponden a 0,44 ml a 0,89 ml de solución de itrio-90
Concentración de HCl	0,035-0,045 M
Identificación de cloruros	Positiva
Identificación del itrio	Positiva
Pureza radioquímica de la solución de cloruro de itrio-90	≥95 % del itrio-90 iónico libre
Endotoxinas bacterianas	≤150 UE/ml
Esterilidad	Ausencia de crecimientos
Pureza radionuclídica del contenido en estroncio-90	≤0,74 MBq de estroncio90 / 37 GBq de itrio-90
Impurezas de metales	
Metales totales*	≤50 ppm
Cada uno de los metales*	≤10 ppm de cada uno

* La inclusión de metales debe basarse en el proceso específico de fabricación. El control de estos metales puede realizarse mediante el ensayo de validación del proceso o pruebas de liberación.

- Pruebas adicionales que podrían solicitarse para la valoración de la idoneidad:

Impurezas específicas del proceso	
Carbono orgánico total (p. ej. quelantes orgánicos)	Por debajo del límite de cuantificación*
Residuos del proceso (p. ej. amoníaco, nitrato)	Por debajo del límite de cuantificación*
Impurezas alfa totales	Por debajo del límite de cuantificación*
Otras impurezas beta totales (no estroncio-90)	Por debajo del límite de cuantificación*
Impurezas gamma totales	Por debajo del límite de cuantificación*

* Si están por encima del límite de cuantificación, es necesario que se incluyan como prueba de liberación o que sean controlados mediante el proceso de validación.

Instrucciones para el radiomarcado de Zevalin con itrio-90:

Para la preparación de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) se debe utilizar cloruro de itrio-90 estéril apirógeno de la calidad que se ha especificado.

Antes del radiomarcado, hay que dejar que el equipo de Zevalin refrigerado se equilibre con la temperatura ambiente (25 °C).

Limpiar los tapones de caucho de todos los viales del equipo reactivo frío y del vial de cloruro de itrio-90 con una torunda de alcohol adecuada y dejar secar al aire.

Colocar el vial de reacción del equipo frío en un envase adecuado para dispensación (plástico recubierto de plomo).

Paso 1: Transferir la solución de acetato de sodio al vial de reacción

Se utiliza una jeringa estéril de 1 ml para transferir solución de acetato de sodio al vial de reacción. El volumen de solución de acetato de sodio añadido es equivalente a 1,2 veces el volumen de cloruro de itrio-90 que se va a transferir en el paso 2.

Paso 2: Transferir cloruro de itrio-90 al vial de reacción

Transferir en condiciones asépticas 1.500 MBq de cloruro de itrio-90 con una jeringa estéril de 1 ml al vial de reacción que contiene la solución de acetato de sodio transferida en el paso 1. Mezclar bien recubriendo la totalidad de la superficie interna del vial de reacción. Mezclar mediante inversión, balanceando el envase, sin agitarlo y evitando que la solución haga espuma

Paso 3: Transferir solución de ibritumomab tiuxetan al vial de reacción

Con una jeringuilla estéril de 2-3 ml, transferir 1,3 ml de solución de ibritumomab tiuxetan al vial de reacción. Mezclar totalmente recubriendo toda la superficie interna del vial de reacción. Mezclar mediante inversión, balanceando el envase, sin agitarlo y evitando que la solución haga espuma.

Incubar la solución de cloruro de itrio-90/acetato/ibritumomab tiuxetan a temperatura ambiente durante cinco minutos. Los tiempos de marcaje superiores a seis minutos o inferiores a cuatro darán como resultado una radioincorporación defectuosa.

Paso 4: Añadir la solución tampón al vial de reacción

Con una jeringa de 10 ml y una aguja de calibre grande (18-20 G), extraer la solución tampón que servirá para conseguir un volumen total combinado de 10 ml.

Después del período de incubación de cinco minutos, añadir la solución tampón al vial de reacción, finalizando así la incubación. Inmediatamente antes de añadir esta última solución, hay que retirar un

volumen igual de aire del vial de reacción para normalizar la presión. Añadir suavemente la solución tampón por un lateral del vial de reacción. No hacer espuma, ni agitar la mezcla.

Paso 5: Determinar la radiactividad específica de la solución de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y)

La pureza radioquímica de la preparación radiomarcada se mantiene siempre que más del 95 % del itrio-90 esté incorporado al anticuerpo monoclonal.

Antes de administrar al paciente Zevalin radiomarcado con itrio-90 (⁹⁰Y), hay que comprobar su porcentaje de radioincorporación siguiendo el procedimiento que se describe a continuación.

Precaución: La dosis del paciente no debe superar los 1200 MBq.

Instrucciones para determinar el porcentaje de radioincorporación.

La valoración de la radioincorporación para determinar la pureza radioquímica se realiza mediante cromatografía en capa fina instantánea (Instant Thin Layer Chromatography [ITLC]) y debe ajustarse al siguiente procedimiento.

Materiales necesarios no suministrados en el equipo de Zevalin:

- Cubeta para cromatografía
- Fase móvil: solución de cloruro de sodio al 0,9 %, sin bacteriostáticos
- Tiras de ITLC (p. ej, láminas de gel de sílice (SG) para ITLC n.º ref. 61885, Gelman Sciences, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos, o equivalente; dimensiones: 0,5 cm x 6 cm, origen: 1,4 cm, línea de corte: 3,5 cm, frente de disolvente: 5,4 cm)
- Viales de centelleo
- Preparado de centelleo líquido (p. ej, Ultima Gold, n.º de catálogo 6013329, Packard Instruments, Estados Unidos, o equivalente)

Procedimiento del ensayo:

1.) Añadir aproximadamente 0,8 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % a la cubeta, de modo que el líquido no toque la marca de origen de 1,4 cm de la tira de ITLC.

2.) Con una jeringuilla de insulina de 1 ml y una aguja del 25 a 26 G, depositar una gota (7-10 µl) de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) en el origen de la tira de ITLC. Marcar sólo una tira cada vez y pasar tres tiras ITLC. Puede ser necesario realizar una dilución (1:100) antes de aplicar Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) a las tiras de ITLC.

3.) Depositar la tira de ITLC en la cubeta para cromatografía y dejar que el disolvente se desplace hasta sobrepasar la marca de 5,4 cm.

4.) Retirar la tira de ITLC y cortar en dos mitades por la línea de corte a los 3,5 cm. Colocar cada mitad en un vial de centelleo distinto, a los que añadirá 5 ml de preparado LSC (p. ej., Ultima Gold, n.º de catálogo 6013329, Packard Instruments, Estados Unidos, o equivalente). Realizar el recuento de todos los viales en un contador beta o en un contador adecuado durante un minuto (CPM), registrar los recuentos netos, corregidos en función del fondo.

5.) Calcular la pureza radioquímica (PRQ) media de la siguiente forma:

6.) % PRQ media =
$$\frac{\text{CPM neto en la mitad inferior} \times 100}{\text{CPM neto en la mitad superior} + \text{CPM neto en la mitad inferior}}$$

7.) La preparación no debe administrarse si la pureza radioquímica media es menor del 95%.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) BIOLÓGICO(S) ACTIVO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante de la(s) substancia(s) biológica(s) activa(s)

Biogen IDEC, Inc.
14 Cambridge Center
Cambridge, MA 02142
EE.UU.

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
ALEMANIA

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, ver sección 4.2).

• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

No procede.

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo el siguiente programa clínico de estudios en el período especificado, cuyos resultados servirán de base para la reevaluación anual del perfil beneficio/riesgo.

Ámbito	Descripción	Fecha
Aspectos clínicos		
Estudio Bayer Schering Pharma en curso 304820	El estudio investiga la eficacia y seguridad del tratamiento posterior con 90Y-ibritumomab tiuxetan, frente a la discontinuación del tratamiento, en pacientes enfermos de linfoma folicular no hodgkiniano en estadio III o IV que han alcanzado una remisión parcial o completa después de un tratamiento de quimioterapia de primera línea. Es un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico y aleatorizado de fase III. Los resultados en términos de eficacia (supervivencia libre de progresión) estarán disponibles a los dos años de incluido en el estudio el último paciente, lo que está previsto que ocurra en 2006. Por razones estadísticas no pueden realizarse análisis intermedios sobre la eficacia. Se aportarán anualmente revisiones médicas sobre la seguridad. El protocolo del estudio está disponible previa solicitud.	El informe definitivo se proporcionará antes del 31.12.07.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zevalin 1,6 mg/ ml
Equipo para la preparación de un radiofármaco para perfusión
Ibritumomab tiuxetan

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Un ml contiene ibritumomab* tiuxetan 1,6 mg por ml

Un vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan

*producido a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino obtenidas por ingeniería genética, conjugada con el agente quelante MX-DTPA.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Equipo para la preparación de un radiofármaco para perfusión (en viales):

3,2 mg de ibritumomab tiuxetan en solución de cloruro de sodio

2 ml de solución de acetato de sodio

10 ml de solución tampón compuesta de: solución de albúmina humana, cloruro de sodio, fosfato de disodio dodecahidrato, hidróxido de sodio, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de potasio, ácido pentético, ácido clorhídrico diluido, agua para preparaciones inyectables.

Vial de reacción vacío (10 ml)

5. FORMA Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN

Debe ser combinado con itrio-90 (⁹⁰Y) antes de su administración intravenosa.
Consultar en el resumen de las características del producto itrio-90 las instrucciones de preparación y uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Debe ser administrado sólo por personal autorizado.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

Se recomienda utilizar inmediatamente tras el radiomarcaje. Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 8 horas a 2 °C – 8 °C con el producto protegido de la luz.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a 2 °C – 8 °C (en nevera)

No congelar.

Conservar en el envase original protegido de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Schering Pharma AG, 13342 Berlín, Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/264/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS (VIAL)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN

Zevalin 1,6 mg/ml
Solución de ibritumomab tiuxetan

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3,2 mg/2 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS (VIAL)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN

Zevalin 1,6 mg/ml
Solución de acetato de sodio

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS (VIAL)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN

Zevalin 1,6 mg/ml
Solución tampón

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

10 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS (VIAL)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN

Zevalin 1,6 mg/ ml
Vial para reacción

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

vacío

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Zevalin 1,6 mg/ml, equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para perfusión. Ibritumomab tiuxetan

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

- 1. Qué es Zevalin y para qué se utiliza**
- 2. Antes de recibir Zevalin**
- 3. Cómo usar Zevalin**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Conservación de Zevalin**
- 6. Información adicional**

1. QUÉ ES ZEVALIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Zevalin se suministra en un equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90.

Zevalin pertenece a un grupo de medicamentos (denominados *anticuerpos monoclonales selectivos*) dirigidos contra ciertas células del organismo. Se suministra en forma de solución, en un equipo que contiene cuatro viales. Se utiliza con una sustancia radiactiva denominada *itrio*, que proporciona a Zevalin una pequeña carga radiactiva para utilizar cuando alcanza su objetivo.

Zevalin se utiliza para tratar el linfoma no Hodgkin. Este linfoma es una enfermedad maligna de ciertos glóbulos blancos de la sangre denominados *linfocitos*. Zevalin se utiliza cuando un tratamiento anterior no ha sido eficaz o ha dejado de serlo.

Normalmente, los linfocitos forman parte de la defensa del organismo contra las enfermedades. En las personas con linfoma no Hodgkin, el organismo produce demasiados linfocitos anómalos, que no funcionan adecuadamente y que pueden desplazar a las células sanas en la médula ósea (donde se forman la mayor parte de las células sanguíneas nuevas) y en la sangre. Esto puede dar lugar a infecciones, anemia, hematomas, hemorragias excesivas o incluso insuficiencia funcional de los órganos. La enfermedad puede provocar asimismo aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y de otros órganos, como el hígado y el bazo.

Zevalin es un tratamiento dirigido que se fija a los glóbulos blancos anómalos. Una vez combinado con la sustancia radiactiva *itrio*, Zevalin lleva pequeñas dosis de radiación a los lugares de crecimiento de las células anormales y las destruye.

Antes de recibir Zevalin le administrarán otro medicamento denominado *rituximab*. Por lo tanto, si desea obtener información adicional sobre el tratamiento y los posibles efectos de rituximab, consulte también el prospecto de dicho medicamento.

2. ANTES DE RECIBIR ZEVALIN

No use Zevalin:

- **Si es alérgico** (hipersensible) a ibritumomab tiuxetan, a cloruro de itrio, a rituximab, a otras proteínas derivadas de roedores, o a cualquiera de los demás componentes de Zevalin. Vea un listado de los componentes en la sección 6.
 - **Si está o puede estar embarazada.** No debe recibir Zevalin si está embarazada; vea la advertencia detallada en la sección “Embarazo”.
 - **Si está dando el pecho.** No debe recibir Zevalin si está dando el pecho; vea la advertencia detallada en la sección “Lactancia”. Consulte a su médico.
- **Consulte a su médico** si cree que alguna de las circunstancias anteriores es aplicable a usted.

Tenga especial cuidado con Zevalin:

Si observa cansancio, infecciones frecuentes, que sangra más de lo habitual después de una herida, o fiebre, consulte con su médico. En la mayoría de los pacientes tratados con Zevalin se produce una disminución grave del número de células sanguíneas que tarda algún tiempo en normalizarse después del tratamiento. El riesgo de que se reduzca el número de células sanguíneas es mayor si usted recibe Zevalin durante 4 meses o menos después de recibir otro tipo de quimioterapia en la que esté incluido el medicamento *fludarabina*.

Si usted presenta una tendencia especial a sufrir estos síntomas, que incluso pueden poner en peligro su vida, no debe recibir Zevalin.

Su médico tendrá que plantearse cuidadosamente si le administra Zevalin en algunos casos:

- **Si más de la cuarta parte** de su médula ósea está infiltrada por células malignas anómalas.
- **Si ha recibido radiación externa en haces** (un tipo de radioterapia) que afecte a más de la cuarta parte de su médula ósea.
- **Si su número de plaquetas es menor de 100.000/mm³ o si su número de glóbulos blancos es menor de 1.500/mm³.**
- **Si ha sido sometido en el pasado a trasplante de médula ósea o a transfusión de células madre.**

Si ha recibido otros tipos de tratamiento con anticuerpos antes de comenzar con Zevalin, es más probable que pueda padecer una reacción alérgica (de hipersensibilidad). Por tanto, deberá realizársele una prueba para determinar la presencia de anticuerpos especiales. Su médico le dirá si esto es aplicable en su caso.

Después del tratamiento con Zevalin, y si su médico tiene previsto tratarle con algún otro anticuerpo, infórmele sobre el tratamiento con Zevalin. Esto ayudará a evitar posibles reacciones alérgicas (de hipersensibilidad).

Durante el tratamiento con rituximab o después pueden producirse reacciones graves a la perfusión. Rituximab es el medicamento que se le administra el día 1 o inmediatamente antes de Zevalin (vea la sección “3. Cómo usar Zevalin”). Son posibles síntomas asociados con las reacciones a la perfusión dolor torácico, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, dificultad para respirar, dificultad grave para respirar, broncoespasmo, acumulación de líquido en los tejidos con la consiguiente hinchazón principalmente de la cara (*edema angioneurótico*), rubor, tensión baja. Si observa estos síntomas, avise inmediatamente a su médico.

Estos síntomas relacionados con la perfusión son menos frecuentes y menos graves durante o después del tratamiento con Zevalin.

Si observa una reacción en la piel y las membranas mucosas durante o después del tratamiento con la pauta de Zevalin, informe inmediatamente a su médico, pues en casos raros estas reacciones han evolucionado hasta convertirse en graves, incluso mortales. Esta reacción puede aparecer días o meses después de que reciba Zevalin y/o rituximab. Si sufre alguna reacción en la piel y las membranas mucosas, su médico debe parar de administrarle los componentes del régimen terapéutico de Zevalin.

La seguridad de la inmunización con cualquier vacuna, especialmente con las vacunas de virus vivos, después del tratamiento con Zevalin no ha sido estudiada. Tampoco se ha estudiado la capacidad de respuesta del organismo a las vacunas.

Si nota dolor, quemazón, pinchazos u otra reacción en el lugar de la perfusión durante el tratamiento con Zevalin, informe a su médico. Éste detendrá inmediatamente la perfusión y la reanudará en otra vena. Su médico le vigilará estrechamente durante la perfusión de Zevalin con el fin de evitar que se produzcan pérdidas hacia el tejido circundante (extravasación).

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Zevalin con los alimentos y bebidas:

Zevalin se administra en una vena. Por tanto, no se espera ninguna influencia de alimentos o bebidas.

Embarazo:

- **Si esta en edad fértil (se puede quedar embarazada)**, utilice un método anticonceptivo eficaz (p. ej. anticonceptivos orales, implantes, capuchones cervicales, preservativos o DIUs). Debe excluirse el embarazo antes de comenzar el tratamiento, durante el mismo y hasta un año después de finalizado el tratamiento.
- **Los hombres a los que se ha administrado Zevalin** y que puedan ser padres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta un año después de terminado el mismo.

Lactancia:

Consulte a su médico antes de comenzar el periodo de lactancia después de terminado el tratamiento, ya que los anticuerpos pasan a la leche humana.

Conducción y uso de máquinas:

Es posible que Zevalin afecte a su capacidad para conducir y utilizar herramientas o máquinas, pues el mareo es un efecto secundario muy frecuente. Tenga cuidado y no trate de conducir o manejar máquinas hasta estar seguro de no verse afectado.

Niños y adolescentes:

Los niños y adolescentes no deben recibir Zevalin. Todavía no se ha estudiado la seguridad de Zevalin ni **como actúa en ellos**.

3. CÓMO USAR ZEVALIN

Sólo le administrará Zevalin un profesional experimentado y sólo será manipulado por personal adecuadamente cualificado del hospital. Antes de recibir Zevalin y con objeto de mejorar su efecto, se le administrará otro medicamento denominado *rituximab*. Por lo tanto, las dos primeras perfusiones que recibirá al comienzo del tratamiento serán en realidad de rituximab.

Realizará dos visitas al hospital, con una semana de intervalo.

- **En la primera visita (día 1)** recibirá:
- Una perfusión de rituximab

- **En la segunda visita (día 7, 8 o 9)** recibirá:
 - o Una perfusión de rituximab
 - o Inmediatamente después, una perfusión de Zevalin.

Recibirá un total de tres perfusiones. Ese será el final del tratamiento.

Una perfusión significa que el medicamento se administra mediante un gotero en el interior de una vena. Las perfusiones de Zevalin suelen durar aproximadamente 10 minutos. La administración de las perfusiones de rituximab puede durar una o dos horas.

¿Qué cantidad de Zevalin se administra?

El médico calculará su dosis individual. Dependerá de su peso y de su recuento de plaquetas en sangre.

Después de usar Zevalin:

La cantidad de radiación a la que se verá expuesto su organismo durante un ciclo de Zevalin es menor que la recibida con la radioterapia.

Con este tipo de radiactividad no existe un efecto directo de la radiación fuera del organismo. No está exponiendo a otras personas a la radiación.

Una pequeña cantidad de la radiactividad se eliminará de su organismo por la orina. El resto se irá degradando en su organismo sin dejar residuos radiactivos. Sólo debe tomar una precaución sencilla debido a la radiactividad:

- **Lávese las manos con especial cuidado** después de orinar, durante la semana siguiente a la perfusión de Zevalin.

Su médico le extraerá pequeñas muestras de sangre a intervalos regulares para vigilar los recuentos sanguíneos de plaquetas y glóbulos blancos. Estos tienden a mostrar una reducción hacia el día 60 desde el inicio del tratamiento. En este sentido, su médico se asegurará de tomar todas las medidas necesarias en caso de aparición de infecciones.

Si ha recibido más Zevalin del que debiera:

En caso de que se le haya administrado demasiado Zevalin, su médico detendrá la administración del mismo y tratará los síntomas que usted presente (p. ej., con factores de crecimiento). En tal caso, también es posible que se le administren células madre con el fin de tratar los efectos tóxicos en sus células sanguíneas. En caso de que pueda haber recibido únicamente la sustancia radiactiva *itrio*, su médico le tratará tal como se describe en la información sobre el producto correspondiente al itrio-90.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Zevalin puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Dado que muchos efectos adversos se asemejan a los efectos de la enfermedad, no siempre está claro si la reacción observada en los ensayos clínicos se debió a Zevalin o no.

- **Si está preocupado** por cualquiera de estos efectos adversos, consulte con su médico.

En ensayos clínicos o en la experiencia posterior a la comercialización se han descrito incluso casos mortales para algunos de los efectos adversos. Estos efectos están marcados con un asterisco (*). Debe consultar inmediatamente con su médico si sufre cualquiera de los síntomas de los efectos secundarios que se describen a continuación.

► **Informe a su médico inmediatamente:**

- **si sufre una infección** (p. ej., fiebre, escalofríos), **síntomas de infección de la sangre** (p. ej., fiebre y escalofríos, cambios en el estado mental, respiración rápida, aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la producción de orina, tensión arterial baja, *shock*, problemas de sangrado o de coagulación) **o dificultades para respirar.**
- **si percibe la aparición inusual de moratones, sangra más de lo habitual después de una herida, tiene fiebre o se siente inusualmente cansado o con dificultades para respirar.**

En un pequeño porcentaje de los pacientes con cáncer que han participado en algunos ensayos con Zevalin se ha comunicado la aparición de otros tipos de cáncer relacionados con la sangre: síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda (LMA), que incluso pueden ser mortales.

El riesgo de aparición de estos cánceres secundarios después del tratamiento con agentes alquilantes es bien conocido por los médicos. No obstante, como la administración de un tratamiento con agentes alquilantes previamente al tratamiento con Zevalin forma parte del procedimiento estándar, se desconoce el papel exacto de Zevalin cuando estos cánceres aparecen tras el tratamiento con Zevalin, ya que la radiación también podría provocarlos potencialmente. Su médico valorará detenidamente los riesgos potenciales de Zevalin frente a los beneficios esperados antes de tratar su enfermedad con Zevalin.

A continuación se detallan los posibles efectos adversos clasificados según la parte del organismo a la que afectan y su frecuencia de aparición.

- **Muy frecuentes** significa que es probable que se presenten en 10 o más de cada 100 pacientes:
 - moratones, cifras bajas de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos*,
 - mareo (*náuseas*),
 - debilidad, fiebre, escalofríos (*rigidez*).
- **Frecuentes** significa que es probable que se presenten entre 1 y 10 de cada 100 pacientes:
 - infección*, infección de la sangre*, infección de los pulmones que puede provocar dificultades para respirar (*neumonía*)*, infección de las vías urinarias que puede causar dolor al orinar, infecciones por hongos en la boca como la candidiasis oral,
 - dolor tumoral, síndrome mielodisplásico / leucemia mieloide aguda (ver más abajo)*,
 - reducción muy pronunciada de los glóbulos blancos causante de fiebre (*neutropenia febril*), disminución de los niveles de todas las células sanguíneas que posiblemente provoque cansancio, infecciones frecuentes, hemorragias y fiebre (*pancitopenia*)*, descenso del número de linfocitos (*linfocitopenia*),
 - reacciones de hipersensibilidad,
 - pérdida acusada de apetito que provoca pérdida de peso (*anorexia*),
 - ansiedad, problemas para dormir,
 - mareo, dolor de cabeza,
 - hemorragias debidas a un bajo recuento de plaquetas*,
 - tos, secreción nasal,
 - vómitos, dolor de estómago, diarrea, indigestión, irritación de la garganta, estreñimiento,
 - erupción cutánea, picor,
 - dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor de espalda, dolor de cuello,

- dolor, síntomas similares a los de la gripe, sensación de malestar general, hinchazón causada por la acumulación de líquido en los brazos, piernas y otros tejidos, aumento de la sudoración.
- **Poco frecuentes** significa que es probable que se presenten entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes:
 - frecuencia cardíaca elevada.
- **Raros** significa que es probable que se presenten entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes:
 - un determinado tipo de tumor cerebral benigno (meningioma),
 - hemorragias internas en la cabeza debidas a un bajo número de plaquetas*.

Comunicación espontánea posterior a la comercialización:

Sistema cutáneo y subcutáneo

Raros: Se han comunicado reacciones en la piel y/o en las membranas mucosas con desenlace mortal (*síndrome de Stevens-Johnson*).

Trastornos generales y lugar de administración

Se han comunicado algunos casos en los que se produjeron pérdidas de Zevalin desde la vena al tejido circundante, el cual se inflamó como consecuencia de ello (*dermatitis del lugar de la perfusión*), y aparecieron cicatrices (*descamación del lugar de la perfusión*) en la piel del lugar de la perfusión. La radiación generada por Zevalin puede causar daños en el tejido que circunda a los tumores del sistema linfático y provocar complicaciones debidas a la tumefacción de dichos tumores del sistema linfático.

- **Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.**

5. CONSERVACIÓN DE ZEVALIN

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Zevalin después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Tras el radiomarcado: Conservar a 2 °C – 8 °C y proteger de la luz.

Los procedimientos de conservación deben cumplir las normas nacionales sobre materiales radiactivos.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Zevalin?

- **El principio activo es** ibritumomab tiuxetan (3,2 mg/2 ml).
- **Los demás componentes son:**
 - en el vial de ibritumomab tiuxetan: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables
 - en el vial de acetato de sodio: acetato de sodio, agua para preparaciones inyectables
 - en el vial de solución tampón: solución de albúmina humana, cloruro de sodio, fosfato de disodio dodecahidrato, hidróxido de sodio, dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro de potasio, ácido pentético, ácido clorhídrico diluido, agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

Zevalin es un equipo para la preparación de un radiofármaco para perfusión.
Solución incolora y transparente.

Contenido:

- Un vial de ibritumomab tiuxetan
- Un vial de acetato de sodio
- Un vial de solución tampón
- Un vial de reacción vacío

Titular de la autorización de comercialización y fabricante:

Bayer Schering Pharma AG, 13342 Berlín, Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien	Bayer S.A./N.V.	Tel. + 32 (0)2-535 63 11
България	Байер България ЕООД	Тел: + 359 02 81 40101
Česká republika	Bayer Schering Pharma Schering s.r.o.	Tel: +420 2 71 73 06 61
Danmark	Bayer A/S	Tel.+ 45 45 23 50 00
Deutschland	Bayer Vital GmbH	Tel. +49 (0)214-30 513 48
Eesti	UAB Bayer Eesti filiaal	Tel. +37 26 55 85 65
Ελλάδα (Elláda)	Bayer Ελλάς ABEE	Τηλ. +30 210-618 75 00
España.	Química Farmacéutica Bayer S.L.	Tel: +34 93-495 65 00
France	Bayer Santé	Tel. +33 3 - 20 20 80 80
Ireland	Bayer Limited	Tel. +353 1 299 93 13
Ísland	Icepharma	Tel: + 354 540 8000
Italia	Bayer S.p.A.	Tel. +39 02 397 81
Κύπρος (Kypros)	NOVAGEM Limited.	Τηλ: +357 22 74 77 47
Latvija	UAB Bayer Latvijas filiāle	Tel.: +371 67 84 55 63
Lietuva	UAB Bayer, Bayer Schering Pharma	Tel.: +370 5 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg	see also België/Belgique/Belgien: Bayer S.A./N.V.	Tél/Tel.+32-(0)2-535 63 11
Magyarország	Bayer Hungária Kft	Tel. +36 14 87-41 00
Malta	Alfred Gera & Sons Ltd	Tel. +35 621 44 62 05
Nederland	Bayer B.V., Bayer Schering Pharma	Tel. +31 (0)297-28 06 66
Norge	Bayer AS	Tlf: + 47 24 11 18 00
Österreich	Bayer Austria Ges.m.b.H.	Tel. +43-(0)1-711 46-0
Polska	Bayer Sp z.o.o.	Tel. +48 22 57 23 500
Portugal	Bayer Portugal S.A.	Tel. +351 21 416 42 00
Romania	SC Bayer SRL	Tel.: +40 21 528 59 00
Slovenija	Bayer d.o.o.	Tel. +38 61-58 14 400
Slovenská republika	Bayer, spol. s r.o.	Tel. +42 12 59 21 31 11
Suomi/Finland	Bayer Oy, Bayer Schering Pharma	Puh./Tel.: +358 20 785 21
Sverige	Bayer AB	Tel. +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom	Bayer plc	Tel.: +44 -(0)1 635-56 30 00

Este prospecto ha sido aprobado en

Este medicamento se ha autorizado bajo “Circunstancias excepcionales”.

Esto significa que por razones éticas no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.