

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

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

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. CHE COS'È ZEVALIN E A COSA SERVE

Questo medicinale è un prodotto radiofarmaceutico destinato esclusivamente alla terapia.

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

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

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

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

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI ZEVALIN

Zevalin non le deve essere somministrato

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

Avvertenze e precauzioni

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

- **Se più del 25%** del suo midollo osseo contiene cellule anormali maligne
- **Nel caso abbia eseguito precedente radioterapia coinvolgente** più del 25% del midollo osseo
- **Se lei viene trattato solo con Zevalin e il numero delle sue piastrine è inferiore a 100.000/mm³**
- **Se il numero delle sue piastrine nel sangue dopo la chemioterapia è inferiore a 150.000/mm³**
- **Se il numero dei suoi globuli bianchi è inferiore a 1.500/mm³**
- **Se lei ha subito in passato un trapianto di midollo osseo o infusione di cellule staminali.**

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

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

Bambini

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

Anziani

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

Altri medicinali e Zevalin

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

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

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

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

Gravidanza e allattamento

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

Esiste il rischio potenziale che le radiazioni ionizzanti di Zevalin danneggino le ovaie o i testicoli.

Chieda spiegazioni al medico sulle eventuali conseguenze, specialmente se sta pianificando di avere bambini in futuro.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Zevalin contiene sodio

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

3. COME USARE ZEVALIN

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

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

Zevalin viene utilizzato con un altro medicinale contenente il principio attivo rituximab. Le verrà somministrato un totale di 3 infusioni nell'ambito di due visite in una struttura clinica, a distanza di 7-9 giorni.

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

La dose raccomandata è:

Terapia di consolidamento nei pazienti con linfoma follicolare

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

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

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

Preparazione di Zevalin

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

Come si somministra Zevalin

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

Dopo la somministrazione di Zevalin

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

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

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

Se ha ricevuto più Zevalin di quanto deve

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

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- battito cardiaco accelerato (*tachicardia*)

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

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

Effetti indesiderati di frequenza non nota:

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

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

5. COME CONSERVARE ZEVALIN

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

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

La conservazione del medicinale spetta agli operatori sanitari.

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

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

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

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

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Zevalin

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

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

Descrizione dell'aspetto di Zevalin e contenuto della confezione

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

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Ceft Biopharma s.r.o.
Trtinova 260/1
Cakovice, 196 00 Praha 9
Repubblica Ceca

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

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