

ALLEGATO 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

* anticorpo monoclonale murino IgG₁ prodotto con tecnica del DNA ricombinante in una linea cellulare di ovario di Criceto Cinese (CHO) e coniugato con l'agente chelante MX-DTPA

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

Eccipienti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Kit per preparazioni radiofarmaceutiche per infusione.

Flaconcino con ibritumomab tiuxetano: soluzione limpida e incolore.

Flaconcino con sodio acetato: soluzione limpida e incolore.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zevalin è indicato negli adulti.

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

Giorno 1: infusione endovenosa di 250 mg/m² di rituximab.

Giorno 7 o 8 o 9:

- infusione endovenosa di 250 mg/m² di rituximab poco prima (entro 4 ore) della somministrazione di soluzione di Zevalin radiomarcato con [⁹⁰Y].
- infusione endovenosa di 10 minuti di soluzione di Zevalin radiomarcato con [⁹⁰Y]

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

La dose di radiazioni raccomandata di Zevalin radiomarcato con [⁹⁰Y] è:

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

- pazienti con ≥ 150.000 piastrine/mm³: 15 MBq/kg di peso corporeo.
- pazienti con 100.000-150.000 piastrine/mm³: 11 MBq/kg di peso corporeo.

La dose massima non deve superare 1200 MBq.

Uso ripetuto: non sono disponibili dati sul trattamento ripetuto dei pazienti con Zevalin radiomarcato con [⁹⁰Y].

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

- pazienti con ≥ 150.000 piastrine/mm³: 15 MBq/kg, fino a un massimo di 1.200 MBq.
- Per i pazienti con meno di 150.000 piastrine per mm³, vedere paragrafo 4.4.

Uso ripetuto: non sono disponibili dati sul trattamento ripetuto dei pazienti con Zevalin radiomarcato con [⁹⁰Y].

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Anziani

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

Pazienti con compromissione epatica

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

Pazienti con compromissione renale

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

Modo di somministrazione

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

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

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

L'infusione non deve essere somministrata come bolo endovenoso.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

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

- pazienti nei quali più del 25% del midollo osseo sia infiltrato dalle cellule del linfoma
- precedente radioterapia con irradiazione su oltre il 25 % del midollo osseo attivo
- conta piastrinica <100.000/mm³ (monoterapia) e <150.000/mm³ (terapia di consolidamento)
- conta dei neutrofili < 1.500/mm³
- precedente trapianto di midollo osseo o infusione di cellule staminali

• Tossicità ematologica

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

- *Trattamento con fattori di crescita*

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

- *Anticorpi umani anti-murini*

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

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

- *Reazioni da infusione*

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

- *Ipersensibilità*

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

- *Reazioni mucocutanee gravi*

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

- *Contracezione*

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

- *Immunizzazione*

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

- *LNH con interessamento del SNC*

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

- *Stravasos*

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

- *Tumori maligni secondari*

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

- *Eccipienti*

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LNH recidivo o refrattario:

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

Terapia di consolidamento:

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vari radiofarmaceutici terapeutici, codice ATC: V10XX02

Meccanismo d'azione

L'ibritumomab tiuxetano è un anticorpo monoclonale IgG₁ kappa ricombinante murino specifico per l'antigene CD20 delle cellule B. L'ibritumomab tiuxetano si lega all'antigene CD20 che si trova sulla superficie dei linfociti B maligni e normali. Durante la maturazione delle cellule B, il CD20 si esprime per la prima volta nello stadio intermedio di sviluppo del linfoblasto B (cellula pre-B), e si perde durante lo stadio finale della maturazione a plasmacellule. Esso non viene liberato dalla superficie della cellula e non internalizza dopo legame con l'anticorpo.

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

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

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia terapeutica del trattamento con Zevalin è stata valutata nell'ambito di 2 studi clinici multicentrici su un totale di 197 pazienti arruolati. Il trattamento con Zevalin consiste di un ciclo singolo somministrato in 2 giorni di terapia (vedere paragrafo 4.2). È stata inoltre valutata l'efficacia e la sicurezza del trattamento utilizzando una dose ridotta di ibritumomab tiuxetano radiomarcato con [⁹⁰Y] nell'ambito di un terzo studio clinico nel quale sono stati arruolati un totale di 30 pazienti con moderata trombocitopenia (conte piastriniche comprese tra 100.000 e 149.000/mm³).

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

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

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

trasformato: 73 pazienti hanno ricevuto il trattamento con Zevalin, mentre gli altri 70 pazienti hanno ricevuto 4 infusioni endovenose settimanali di 375 mg/m² di rituximab. L'obiettivo primario di efficacia di questo studio era la valutazione della percentuale di risposta globale (ORR) secondo i criteri dell'IWRC (vedere tabella 2): l'indice di risposta globale è risultato significativamente più alto nei pazienti trattati con Zevalin (80% vs 56%, p= 0,002); gli obiettivi secondari dello studio, durata della risposta e tempo alla progressione, non sono risultati significativamente differenti nei due bracci di trattamento.

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

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

¹IWRC: criteri di risposta secondo l'International Workshop Response Criteria.

²CRu: risposta completa indeterminata.

³Valutata nell'ambito del periodo di osservazione.

⁴Durata della risposta: intervallo dall'insorgenza della risposta alla progressione di malattia.

⁵“+” indica la permanenza dello stato di remissione.

⁶Tempo alla progressione: intervallo dalla prima infusione alla progressione di malattia.

Il terzo studio era a singolo braccio ed è stato condotto su 30 pazienti recidivanti o refrattari, affetti da linfoma non-Hodgkin, di basso grado, follicolare o trasformato con moderata trombocitopenia (conta piastrinica compresa tra 100.000-149.000/mm³). Erano stati comunque esclusi da questo studio i pazienti con infiltrazione midollare del linfoma $\geq 25\%$ e/o con ridotta riserva midollare. Sono stati considerati come “pazienti con ridotta riserva midollare” quelli con le seguenti caratteristiche: una precedente terapia mieloablattiva seguita da infusione di cellule staminali; una precedente radioterapia su oltre il 25% del midollo osseo attivo; pazienti con conta piastrinica $< 100.000/\text{mm}^3$, o con un numero di neutrofili $< 1.500/\text{mm}^3$. In questo studio, è stato utilizzato uno schema posologico modificato, cioè una dose di Zevalin radiomarcato con [⁹⁰Y] con attività più bassa per peso corporeo (11 MBq/kg). Sono state osservate risposte cliniche obiettive durature (67% ORR; intervallo di confidenza 95%: 48-85%), una mediana della durata della risposta pari a 11,8 mesi (intervallo 4-17 mesi), e una maggiore incidenza di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.8) rispetto ai primi due studi citati.

Nel quarto studio sono state analizzate l'efficacia e la sicurezza di Zevalin come terapia di consolidamento in pazienti con linfoma follicolare in stadio avanzato sensibile alla chemioterapia di prima linea. I principali criteri di inclusione sono stati: linfoma follicolare CD20+ di grado 1 o 2; stadio III o IV alla diagnosi; conta normale di cellule periferiche del sangue; infiltrazione del midollo osseo $< 25\%$; età ≥ 18 anni; risposta completa (CR/CRu) o risposta parziale (PR) dopo la chemioterapia di prima linea, accertata tramite esame obiettivo, TAC e biopsia del midollo osseo. Dopo il completamento della terapia di induzione, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere Zevalin (250 mg/m² di rituximab il giorno -7 e il giorno 0, seguito il giorno 0 da Zevalin 15 MBq per chilo di

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In pazienti sottoposti a infusioni endovenose di 250 mg/m² di rituximab seguite da infusioni di 15 MBq/kg di Zevalin radiomarcato con [⁹⁰Y], la mediana della emivita serica di ibritumomab tiuxetano [⁹⁰Y] è risultata pari a 28 h.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino di ibritumomab tiuxetano:

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

Flaconcino di sodio acetato:

Sodio acetato
Acqua per preparazioni iniettabili

Flaconcino di soluzione tampone:

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

6.2 Incompatibilità

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

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

6.3 Periodo di validità

66 mesi.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

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

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Zevalin contiene ciascuno dei seguenti flaconcini:

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

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

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

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

Confezione da 1 kit.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenza generale

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

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

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

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

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/264/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

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

Sono state eseguite analisi su campioni di sangue per valutare la dose di radiazione assorbita utilizzando, per l'imaging, Zevalin radiomarcato con [^{111}In] gamma emittente e il programma del software MIRDOSE3. La dose di Zevalin radiomarcato con [^{111}In] rilevata mediante imaging è stata sempre somministrata subito dopo un'infusione di rituximab alla dose di 250 mg/m² allo scopo di eliminare le cellule periferiche CD20+ e di ottimizzare la biodistribuzione. Dopo la somministrazione di Zevalin radiomarcato con [^{111}In], sono state eseguite scansioni su tutto il corpo fino a otto intervalli di tempo, acquisendo immagini sia anteriori che posteriori. Per calcolare i tempi di permanenza nel midollo rosso, sono stati prelevati campioni di sangue fino ad otto volte in un intervallo di tempo.

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

Tabella 3.
Stima delle dosi di radiazione assorbita dopo Zevalin radiomarcato con [⁹⁰Y]

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

¹ Area di interesse: organo.

² Area di interesse: osso sacro

³ Area di interesse: tutto l'organismo

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

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

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

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

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

Caratteristiche dell'ittrio-90

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

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

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

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

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

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

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

Istruzioni per la radiomarcatura di Zevalin con ittrio-90:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Passaggio 4: Aggiungere la soluzione tampone al flaconcino di reazione

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

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

Passaggio 5: Analizzare la soluzione di Zevalin radiomarcato con [⁹⁰Y] per la sua radioattività specifica.

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

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

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

Istruzioni per determinare la percentuale di radioincorporazione

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

Materiale necessario non fornito nel kit di Zevalin:

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

Procedura analitica:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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