

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 radiofármacos para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

El equipo contiene un vial de ibritumomab tiuxetan, un vial de acetato de sodio, un vial de solución tampón y un vial de reacción vacío. El radionucleido no está incluido en el equipo.

Un vial de ibritumomab tiuxetan contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan* en 2 ml de solución (1,6 mg por ml).

*Anticuerpo monoclonal IgG₁ murino, producido mediante tecnología de ADN recombinante, en una línea de células de ovario de hámster chino y conjugado con el agente quelante MX-DTPA.

La formulación final tras el marcaje radiactivo contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan (⁹⁰Y) en un volumen total de 10 ml

Excipientes

Este medicamento puede contener hasta 28 mg de sodio por dosis, dependiendo de la concentración de radioactividad. Lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Equipo reactivo para la preparación de radiofármacos para perfusión.

Vial de ibritumomab tiuxetan: solución transparente e incolora.

Vial de acetato de sodio: solución transparente e incolora.

Vial de solución tampón: solución transparente de color amarillo a ámbar.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zevalin está indicado en adultos.

Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) está indicado como tratamiento de consolidación después de la inducción de la remisión en pacientes con linfoma folicular no tratados anteriormente. No se ha establecido el beneficio de Zevalin después de rituximab asociado a la quimioterapia.

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) solo debe ser recibido, manipulado y administrado por personal cualificado y debe ser preparado con arreglo a los requerimientos de seguridad radiológica y de calidad farmacéutica (para más detalles, consulte también las secciones 4.4, 6.6 y 12).

Posología

Zevalin debe utilizarse previo tratamiento con rituximab. Por favor, para detalles del uso de rituximab consulte su ficha técnica.

La pauta de tratamiento consiste en dos administraciones intravenosas de rituximab y una administración de la solución de Zevalin marcado con itrio-90 (^{90}Y), en el siguiente orden:

Día 1: perfusión intravenosa de 250 mg/m² de rituximab.

Día 7 u 8 o 9:

- Perfusión intravenosa de 250 mg/m² rituximab justo antes (no más de cuatro horas) de la administración de la solución de Zevalin marcado con itrio-90 (^{90}Y).
- Perfusión intravenosa durante 10 minutos de solución de Zevalin marcado con itrio-90 (^{90}Y).

Uso repetido: No se dispone de datos sobre tratamientos repetidos en pacientes con Zevalin.

La dosis de radioactividad recomendada de la solución de Zevalin marcado con itrio-90 (^{90}Y) es:

Tratamiento de linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab:

- Pacientes con $\geq 150\ 000$ plaquetas/mm³: 15 MBq/kg de peso corporal.
- Pacientes con 100 000 a 150 000 plaquetas/mm³: 11 MBq/kg.

La dosis máxima no debe exceder los 1200 MBq.

Uso repetido: No se dispone de datos sobre tratamientos repetidos en pacientes con Zevalin marcado con itrio-90 (^{90}Y).

Tratamiento de consolidación después de la inducción de la remisión en pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo:

- Pacientes con $\geq 150\ 000$ plaquetas/mm³: 15 MBq/kg, hasta un máximo de 1200 MBq.
- En los pacientes con menos de 150 000 plaquetas por mm³, ver sección '4.4'.

Uso repetido: No se dispone de datos sobre tratamientos repetidos en pacientes con Zevalin marcado con itrio-90 (^{90}Y).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

El uso de Zevalin en niños y adolescentes menores de 18 años no está recomendado debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos limitados en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). En conjunto, no se observaron diferencias en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Forma de administración

La solución de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) debe prepararse según la sección 12.

Antes de la administración al paciente, el porcentaje de radioincorporación de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) preparado debe comprobarse según el procedimiento establecido en la sección 12.

Si el promedio de pureza radioquímica es inferior al 95 %, la preparación no debe administrarse.

La solución para perfusión preparada debe administrarse como perfusión lenta durante 10 minutos.

La perfusión no debe administrarse en forma de bolo intravenoso.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ibritumomab tiuxetan, al cloruro de itrio o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad al rituximab o a otras proteínas derivadas de los murinos.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que la pauta de Zevalin incluye el rituximab, ver también la ficha técnica del rituximab.

Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) solo debe ser recibido, manipulado y administrado por personal cualificado para el uso y manipulación de radionucleidos por las autoridades competentes, dentro de un ámbito clínico designado. Su recepción, preparación, uso, transporte, conservación y eliminación están sujetos a las normas y/o autorizaciones/licencias correspondientes por parte de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados por el usuario de manera que satisfagan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Deben tomarse las precauciones asépticas adecuadas, en cumplimiento de los requerimientos de las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos.

Las perfusiones deben administrarse bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia, que tenga a su inmediata disposición instalaciones y equipos de reanimación completos (ver las precauciones de los radiofármacos también en las secciones '4.2 y 12').

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

No debe administrarse Zevalin a los pacientes que se mencionan a continuación, ya que no se han 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 que reciban Zevalin como monoterapia con recuentos de plaquetas <100 000/mm³ y pacientes que reciban Zevalin como tratamiento de consolidación, después de la inducción de la remisión, con recuentos de plaquetas <150 000/mm³;
- pacientes con recuentos de neutrófilos <1500/mm³;

- pacientes sometidos previamente a trasplante de médula ósea o a tratamiento de soporte con células madre hematopoyéticas;

- *Toxicidad hematológica*

Se requiere precaución especial en lo que respecta a la depleción de la médula ósea. En la mayoría de los pacientes, la administración de Zevalin (después del tratamiento previo con rituximab) produce una citopenia grave y prolongada, que generalmente es reversible (ver sección 4.8). Por lo tanto, después del tratamiento con Zevalin, deben controlarse cada semana los recuentos sanguíneos completos y de plaquetas, hasta que las concentraciones se restablezcan o cuando esté clínicamente indicado. El riesgo de toxicidad hematológica puede estar aumentado después del tratamiento previo con pautas que contienen fludarabina (para más detalles, ver sección 4.5).

- *Tratamiento con factores de crecimiento*

Los pacientes no deben recibir tratamiento con factores de crecimiento, por ejemplo G-CSF, durante las tres semanas previas al tratamiento con Zevalin, y tampoco durante las dos semanas tras finalizar el tratamiento, con el fin de evaluar correctamente la reserva adecuada de médula ósea, y debido a la posible sensibilidad a la radiación de las células mieloides con división rápida (ver también sección 4.5).

- *Anticuerpos antimurinos humanos*

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.

Después del uso de Zevalin, por lo general es necesario determinar la presencia de HAMA en los pacientes antes de que reciban otro tratamiento con proteínas de origen murino.

- *Reacciones a la perfusión*

Pueden producirse reacciones a la perfusión durante o tras la administración de Zevalin, después del tratamiento previo con rituximab. Entre los signos y síntomas de las reacciones a la perfusión pueden incluirse mareos, tos, náuseas, vómitos, erupción cutánea, prurito, taquicardia, astenia, pirexia y escalofríos (ver sección 4.8). En caso de una reacción a la perfusión potencialmente grave, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

- *Hipersensibilidad*

Tras la administración de Zevalin se observan con frecuencia reacciones de hipersensibilidad. Se producen reacciones graves de hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas, en <1 % de los pacientes (ver también sección 4.8). En caso de reacciones de hipersensibilidad, la perfusión de Zevalin debe interrumpirse inmediatamente. 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 o Zevalin.

- *Reacciones mucocutáneas graves*

Se han comunicado reacciones mucocutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal, en asociación con Zevalin, tras el tratamiento previo con rituximab. El tiempo de aparición de las reacciones varió entre unos días y meses. El tratamiento debe interrumpirse en los pacientes que sufran una reacción mucocutánea grave, .

- *Anticoncepción*

No se han realizado estudios a largo plazo en animales sobre los efectos en la fertilidad y la función reproductora. Existe un riesgo potencial de que la radiación ionizante de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) pudiera causar efectos tóxicos en las gónadas femeninas y masculinas. Dada la naturaleza del compuesto, las mujeres en edad fértil y también los varones deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Zevalin y hasta 12 meses después (ver también secciones 4.6 y 5.2).

- *Inmunización*

No se han estudiado ni la seguridad ni la eficacia de la inmunización con cualquier vacuna, especialmente con las vacunas de virus vivos, después del tratamiento con Zevalin. Debido al posible riesgo de presentar infecciones víricas, no se recomienda administrar vacunas de virus vivos a los pacientes que hayan recibido recientemente Zevalin (ver sección 4.5). Debe tenerse en cuenta una capacidad potencialmente limitada para generar una respuesta humoral primaria o anamnésica a cualquier vacuna después del tratamiento con Zevalin.

- *Linfoma no Hodgkin con afectación del sistema nervioso central*

No se dispone de datos en pacientes con linfoma del SNC, ya que estos pacientes no fueron incluidos en los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Zevalin en los pacientes con linfoma no Hodgkin con afectación del sistema nervioso central.

- *Extravasación*

Durante la inyección de Zevalin es necesario mantener una monitorización estrecha en busca de pruebas 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.

- *Neoplasias malignas secundarias*

El uso de Zevalin se asocia a un aumento del riesgo de neoplasias malignas secundarias que incluyen leucemia mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico (SMD), (ver también la sección 4.8).

- *Excipientes*

La solución final de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) contiene hasta 28 mg de sodio por dosis, dependiendo de la concentración de la radioactividad. Los pacientes con una dieta pobre en sodio deben tener esto en cuenta.

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.

Los pacientes no deberán recibir tratamiento con factores de crecimiento, por ejemplo G-CSF, durante las tres semanas previas al tratamiento con Zevalin, y tampoco durante las dos semanas tras finalizar la pauta de tratamiento, (ver también sección 4.4).

En un ensayo clínico en el que se administró Zevalin como tratamiento de consolidación después de una quimioterapia de primera línea, se observó una mayor frecuencia de neutropenia y trombocitopenia intensas y prolongadas en los pacientes que habían recibido Zevalin en un plazo de cuatro meses después de una quimioterapia asociada de fludarabina con mitoxantrona y/o ciclofosfamida, en comparación con los pacientes que habían recibido cualquier otra quimioterapia. Por lo tanto, el riesgo de toxicidad hematológica puede estar aumentado cuando se administra Zevalin poco tiempo después (<4 meses) de las pautas que contienen fludarabina (ver también sección 4.4).

No se han estudiado ni la seguridad ni la eficacia de la inmunización con cualquier vacuna, especialmente vacunas de virus vivos, después del tratamiento con Zevalin (ver también la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios sobre el efecto del ibritumomab tiuxetan en la reproducción de animales. Dado que se sabe que las IgG atraviesan la placenta y debido al riesgo significativo asociado a la radiación, Zevalin está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Debe descartarse la existencia de embarazo antes del inicio del tratamiento en las mujeres.

Debe suponerse que cualquier mujer con una falta en su periodo menstrual está embarazada mientras no se demuestre lo contrario y deben plantearse otros tratamientos que no impliquen la utilización de radiación ionizante.

Las mujeres en edad fértil y también los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Zevalin y hasta 12 meses tras finalizar el tratamiento.

Lactancia

Aunque se desconoce si el ibritumomab tiuxetan se excreta en la leche materna, se sabe que las IgG maternas se excretan en la leche materna. Por consiguiente, las mujeres deben interrumpir la lactancia ya que se desconoce la posibilidad de absorción e inmunosupresión en el lactante. Zevalin se debe utilizar tras el pre-tratamiento con rituximab, con el que no se recomienda la lactancia hasta los 12 meses después del tratamiento (por favor, para más detalles, consulte la Ficha Técnica de rituximab).

Fertilidad

No se han realizado estudios en animales para determinar los efectos de Zevalin sobre la fertilidad en los machos o las hembras. Existe el riesgo potencial de que la radiación ionizante de Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) pudiera causar efectos tóxicos en las gónadas femeninas y masculinas (ver secciones 4.4 y 5.3). Se debe informar a los pacientes de que la fertilidad puede verse afectada y que la criopreservación del semen puede ser considerada por los pacientes varones.

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 exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. En todos los casos es necesario asegurarse de que los riesgos de la radiación son menores que los de la propia enfermedad.

Dado que Zevalin se emplea después del tratamiento previo con rituximab (ver detalles en la sección 4.2), ver también la Ficha Técnica de rituximab.

El perfil de seguridad global de Zevalin después del tratamiento previo con rituximab se basa en los datos de 349 pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, de bajo grado, folicular o transformado, en recaída o refractario a rituximab, estudiados en cinco ensayos clínicos, en los datos de un estudio con 204 pacientes que recibieron Zevalin como tratamiento de consolidación después de la remisión de la inducción en primera línea, y en la vigilancia post-comercialización.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Zevalin después del tratamiento previo con rituximab son trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia, anemia, infecciones, pirexia, náuseas, astenia, escalofríos, petequias y fatiga.

Las reacciones adversas más graves en los pacientes que recibieron Zevalin después del tratamiento previo con rituximab son las siguientes:

- Citopenias graves y prolongadas (ver también “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)
- Infecciones
- Hemorragia asociada a la trombocitopenia
- Reacciones mucocutáneas graves (ver también “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)
- Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda

Se han notificado desenlaces mortales por cada una de las siguientes reacciones adversas graves. Estas notificaciones se originaron tanto en ensayos clínicos como en la experiencia post-comercialización:

- Infección
- Sepsis
- Neumonía
- Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda
- Anemia
- Pancitopenia
- Hemorragia asociada a la trombocitopenia
- Hemorragia intracraneal asociada a la trombocitopenia
- Reacciones mucocutáneas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson

En la siguiente tabla se representan las frecuencias de las reacciones adversas que se consideran por lo menos posiblemente relacionadas con Zevalin después del tratamiento previo con rituximab. Estas reacciones adversas al fármaco se basan en 349 pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, de bajo grado, folicular o transformado en recaída o refractario, estudiados en cinco ensayos clínicos. Además, las reacciones adversas marcadas con ** se observaron en el estudio con 204 pacientes que recibieron Zevalin como tratamiento de consolidación, después de la inducción de la remisión en primera línea, cuando estuvo indicado. Las reacciones adversas al fármaco identificadas solo durante la vigilancia post-comercialización, y cuya frecuencia no se pudo calcular, se enumeran bajo “frecuencia no conocida”.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican según la frecuencia y la clasificación de órganos y sistemas (MedDRA).

Los grupos de frecuencias se definen según la siguiente convención:

(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: $< 1/10.000$).

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

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia post-comercialización en los pacientes tratados con Zevalin, después del tratamiento previo con rituximab.

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
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			
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, Insomnio			

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, Cefalea,			
Trastornos cardíacos			Taquicardia		
Trastornos vasculares	Petequias**	Hemorragia asociada a trombocitopenia* Hipertensión** Hipotensión**		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 del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea**			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, Prurito			Reacción mucocutánea (incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson)*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, Mialgia, Dolor de espalda, Dolor de cuello			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fiebre, Escalofríos, Fatiga**	Dolor, Síndrome gripal, Malestar, Edema periférico, Aumento de la sudoración			Extravasación con reacciones posteriores en el lugar de la perfusión, Lesión en el tejido que circunda al linfoma y complicaciones causadas por la tumefacción del linfoma

* Se han descrito casos mortales.
** Se ha observado en un estudio con 204 pacientes que recibían Zevalin como tratamiento de consolidación después de de la inducción de la remisión en primera línea.

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

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático
En los ensayos clínicos se ha observado con frecuencia toxicidad hematológica, y es limitante de la dosis (ver también la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

La mediana del tiempo para que las plaquetas y los granulocitos en la sangre alcanzaran los puntos más bajos fueron de aproximadamente 60 días tras el inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con la indicación de linfoma no Hodgkin en recaída o refractario, se comunicó una trombocitopenia de grado 3 o 4, con medianas del tiempo hasta la recuperación de 13 y 21 días, y neutropenia de grado 3 o 4, con medianas del tiempo hasta la recuperación de 8 y 14 días. Después de la administración de Zevalin como tratamiento de consolidación después de de la inducción de la remisión en primera línea, las medianas de los tiempos hasta la recuperación fueron de 20 y 35 días para la trombocitopenia de grado 3 o 4, y de 20 y 28 días para la neutropenia de grado 3 o 4.

- Infecciones e infestaciones
 - Datos de 349 pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, de bajo grado, folicular o transformado, en recaída o refractario estudiados en cinco ensayos clínicos:
Durante las 13 primeras semanas después del tratamiento con Zevalin, los pacientes presentaron infecciones con mucha frecuencia. Se notificaron con frecuencia infecciones de grados 3 y 4. Durante el seguimiento, se produjeron infecciones con frecuencia. De estas, el grado 3 fue frecuente, y el 4, poco frecuente.
 - Datos de 204 pacientes que recibieron Zevalin como tratamiento de consolidación después de la inducción de la remisión en primera línea:
Las infecciones se observaron con mucha frecuencia.

Las infecciones pueden ser bacterianas, micóticas, víricas, incluida la reactivación de virus latentes.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Se han recibido notificaciones de extravasación, con la posterior reacción en el lugar de la perfusión, por ejemplo, dermatitis en el lugar de la perfusión, descamación en el lugar de la perfusión, y úlcera en el lugar de la perfusión.
La radiación asociada a Zevalin podría causar lesión en el tejido circundante al linfoma y complicaciones causadas por la tumefacción del linfoma.
- Trastornos del sistema inmunológico
Datos de 349 pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, de bajo grado, folicular o transformado, en recaída o refractario estudiados en cinco ensayos clínicos:
Tras la administración de Zevalin, con frecuencia se observan reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 o 4), incluidas las reacciones anafilácticas, se producen en menos del 1 % de los pacientes (ver también la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)
 - Neoplasias malignas secundarias

LNH en recaída o refractario

En cuatro estudios se ha notificado síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mieloide aguda (LMA) en once de 211 pacientes con LNH en recaída o refractario asignados al tratamiento con Zevalin.

Tratamiento de consolidación:

Desde el análisis final a los 7,5 años aproximadamente, de un estudio que investigó la eficacia y la seguridad de la consolidación de Zevalin en pacientes con linfoma folicular en estadio avanzado que respondían a la quimioterapia de primera línea (Estudio 4, sección 5.1), de los 204 pacientes que recibieron Zevalin marcado con ⁹⁰Y tras la quimioterapia de primera línea, 26 (12,7 %) pacientes del grupo de Zevalin desarrollaron una segunda neoplasia maligna primaria en comparación con 14 (6,8 %) pacientes del grupo de control. Siete pacientes (3,4 %, 7/204) fueron diagnosticados de SMD/LMA tras recibir Zevalin, en comparación con un paciente (0,5 %, 1/205) del grupo de control, con una mediana de seguimiento de 7,3 años. Las muertes debidas a la segunda neoplasia maligna primaria incluyeron 8 (3,9 %) pacientes en el grupo de Zevalin en comparación con 3 (1,5 %)

pacientes en el grupo de control. Las muertes debidas al SMD/LMA incluyeron cinco (2,5 %) pacientes en el grupo de Zevalin en comparación con ningún paciente en el grupo de control. El riesgo de presentar mielodisplasia o leucemia secundaria después del tratamiento con fármacos alquilantes es bien conocido.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado dosis de hasta 19,2 MBq/kg de Zevalin. Se observó la toxicidad hematológica esperada, incluyendo los grados 3 o 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos radiofármacos terapéuticos, código ATC: V10XX02.

Mecanismo de acción

El ibritumomab tiuxetan es un anticuerpo monoclonal recombinante murino de tipo IgG1 kappa, específico para el antígeno CD20 de los linfocitos B. El 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 ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) se une específicamente a los linfocitos B que expresan el antígeno CD20, incluidas las células malignas. 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 anticuerpo conjugado tiene una constante de afinidad aparente por el antígeno CD20 de aproximadamente 17 nM. La pauta de unión es muy restringida, sin reactividad cruzada a otros leucocitos ni a otros tipos de tejido humano.

El tratamiento previo con rituximab es necesario para eliminar las células B circulantes, lo que permite que el ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) libere la radiación a los linfocitos B del linfoma de un modo más específico. Se administra una dosis de rituximab reducida en comparación con la monoterapia autorizada.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) 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 seis meses, y la mediana del recuento de células B se normalizó en los nueve meses siguientes al tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

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 definieron mejor la eficacia y la seguridad de una variación del tratamiento con Zevalin utilizando una dosis reducida de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (⁹⁰Y).

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, que no habían recibido nunca rituximab. 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 2). 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 2. Resumen de los datos de eficacia en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular o de bajo grado en recaída o refractario, o LNH de células B transformadas

	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 <1500 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.

En el estudio 4 se investigaron la eficacia y la seguridad del tratamiento de consolidación con Zevalin en pacientes con linfoma folicular en estadio avanzado que respondieron a la quimioterapia de primera línea. Los principales criterios de inclusión fueron: linfoma folicular de grado 1 o 2, CD20+; estadio III o IV en el diagnóstico; recuentos celulares normales en sangre periférica; <25 % de afectación en la médula ósea; edad ≥ 18 años, y respuesta completa (RC/RCnc) o respuesta parcial (RP) después de la quimioterapia de primera línea, determinada mediante exploración física, TC o biopsia de la médula ósea. Después de finalizar el tratamiento de inducción, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir Zevalin (250 mg/m² de rituximab en el día -7 y en el día 0, seguido de Zevalin en el día 0, 15 MBq por kg de peso corporal; dosis máxima, 1200 MBq; [n = 208]) o sin tratamiento posterior (control; n = 206). Los tratamientos de inducción consistieron en CVP n = 106, CHOP (de tipo) n = 188, asociaciones con fludarabina n = 22, clorambucilo n = 39 y asociaciones de quimioterapia con rituximab n = 59. Se calculó la mediana de la supervivencia libre de progresión en la mediana del seguimiento de 2,9 años. La SLP aumentó de 13,5 meses (control) a 37 meses (Zevalin; p $<0,0001$; HR 0,465). En los subgrupos de pacientes en remisión parcial o completa después de la inducción, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 6,3 en comparación con 29,7 meses (p $<0,0001$; HR 0,304), y de 29,9 en comparación con 54,6 meses (p = 0,015; HR 0,613), respectivamente. Después del tratamiento de consolidación con Zevalin, el 77 % de los pacientes en remisión parcial después del tratamiento de inducción se convirtió en remisión completa. Los pacientes cuyo estado de respuesta cambió, después de la administración de Zevalin, de respuesta parcial a respuesta completa, mostraron una mediana del tiempo de supervivencia sin progresión significativamente más prolongada (986 días), en comparación con los pacientes que se mantuvieron en respuesta parcial (mediana del tiempo de supervivencia sin progresión de 460 días, p = 0,0004). En total, el 87 % de los pacientes estaba en remisión completa (confirmada o no confirmada); el 76 %, en remisión completa, y el 11 % en remisión completa no confirmada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En pacientes tratados con perfusiones intravenosas 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 del ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) fue de 28 horas.

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

En los estudios clínicos, tras el pre-tratamiento con rituximab, Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) resulta en dosis de radiación significativas en los testículos. No se ha establecido la dosis de radiación para los ovarios. Existe un riesgo potencial de que Zevalin marcado con itrio-90 (⁹⁰Y), tras el pre-tratamiento con rituximab, pueda causar efectos tóxicos en las gónadas femeninas y masculinas (ver secciones 4.4 y 4.6).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis únicas y a dosis repetidas.

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 solo cabe esperar una degradación insignificante por radiolisis.

Los estudios de toxicidad a dosis únicas y dosis repetidas 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 solo o en asociación con rituximab. No se han realizados estudios de toxicidad reproductiva ni de toxicidad para el desarrollo.

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:

Fosfato de disodio dodecahidrato
Solución de albúmina humana
Ácido clorhídrico diluido (para el ajuste del pH)
Ácido pentético
Cloruro de potasio
Dihidrógeno fosfato de potasio
Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 12.

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

6.3 Periodo de validez

66 meses.

Se recomienda utilizarlo inmediatamente después del marcaje radiactivo. 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 los viales en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El almacenamiento de los radiofármacos debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Zevalin se suministra como un equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (⁹⁰Y).

Zevalin contiene una unidad de lo siguiente:

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

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

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

Vial de reacción: vial de 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

Advertencias generales

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal cualificado, que esté debidamente autorizado para el uso y manipulación de radionucleicos, y en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normativas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados por el usuario de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas.

El contenido del equipo está destinado solo para uso en la preparación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 y no está destinado para administración directa al paciente sin la preparación previa.

Para consultar las instrucciones de preparación extemporánea del medicamento antes de la administración, ver la sección 12.

Si en cualquier momento durante la preparación de este medicamento se compromete la integridad de este envase, el radiofármaco no debe utilizarse.

La administración debe realizarse de forma que se minimice el riesgo de contaminación por el medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio utilizar un blindaje adecuado.

El contenido del equipo antes de la preparación extemporánea no es radiactivo. Sin embargo, después de añadir el itrio-90, debe mantenerse el radiofármaco preparado debidamente blindado.

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

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

8. NÚMERO(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/enero/2004
Fecha de la última renovación: 16/enero/2009

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 (γ_{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 agotar 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 hematopoyético, 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 3). 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 3
Dosis estimadas de radiación absorbida procedente de Zevalin-(⁹⁰Y)

Órgano	Zevalin-(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

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.

Deben tomarse las medidas de precaución para la protección contra la radiación, de conformidad con las normativas locales, puesto que la administración de radiofármacos crea riesgos para otras personas a raíz de la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc.

Características del itrio-90

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

Concentración radioactiva 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 estroncio-90 / 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 marcaje radiactivo 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 marcaje radiactivo, 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 5 minutos, retirar del vial de reacción el mismo volumen de aire que la solución tampón que se añadirá, con el fin de normalizar la presión, e inmediatamente después, añadir con cuidado la solución tampón por el lado del vial de reacción, para finalizar la incubación. No hacer espuma, ni agitar la mezcla.

Paso 5: Determinar la radioactividad 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 marcado radioactivamente 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, tiras de cromatografía TEC-Control para ITLC, Biodex, Shirley, Nueva York, Estados Unidos, artículo n°. 150-772 o equivalente; dimensiones: aproximadamente 0,5-1 cm x 6 cm)
- Viales de centelleo

- Preparado de centelleo líquido (p. ej, Ultima Gold, nº de catálogo 6013329, Packard Instruments, Estados Unidos, o equivalente)

Procedimiento del ensayo:

1.) Añadir aproximadamente 0,8 ml de solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (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 solo 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, nº 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:

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

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

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.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO(S)
Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE
LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y
USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO
SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

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

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

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 reactivo para la preparación de radiofármacos para perfusión
Ibritumomab tiuxetan (^{90}Y).

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan* para diluir en 2 ml de solución (1,6 mg por ml).

*Anticuerpo monoclonal IgG₁ murino, recombinante, producido por tecnología de ADN, en una línea de células de ovario de hámster chino y conjugado con el agente quelante MX-DTPA.

3. 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 de 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

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Equipo reactivo para la preparación de radiofármacos para perfusión.

Un vial de ibritumomab tiuxetan.

2 ml de solución de acetato de sodio

10 ml de solución tampón.

Vial de reacción vacío (10 ml)

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Debe ser administrado solo por personal autorizado.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

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 en nevera.

No congelar.

Conservar los viales en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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.

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

Ceft Biopharma s.r.o.

Trtinova 260/1

Cakovice, 196 00 Praha 9

República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/264/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

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 DE SOLUCIÓN DE IBRITUMOMAB TIUXETAN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zevalin 1,6 mg/ml, equipo reactivo para la preparación de radiofármacos para perfusión
Solución de ibritumomab tiuxetan
Perfusión intravenosa, después de la preparación

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

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 DE ACETATO DE SODIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zevalin 1,6 mg/ml, equipo reactivo para la preparación de radiofármacos para perfusión
Solución de acetato de sodio
Perfusión intravenosa, después de la preparación

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE SOLUCIÓN TAMPÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zevalin 1,6 mg/ml, equipo reactivo para la preparación de radiofármacos para perfusión
Solución tampón
Perfusión intravenosa, después de la preparación

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE REACCIÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zevalin 1,6 mg/ml, equipo reactivo para la preparación de radiofármacos para perfusión
Vial para reacción
Perfusión intravenosa, después de la preparación

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN 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 (⁹⁰Y)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zevalin y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Zevalin
3. Cómo usar Zevalin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zevalin
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES ZEVALIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Este medicamento es un radiofármaco únicamente para uso terapéutico .

Zevalin es un equipo para la preparación del principio activo ibritumomab tiuxetan (⁹⁰Y), un anticuerpo monoclonal marcado con la sustancia radioactiva itrio-90 (⁹⁰Y). Zevalin se une a una proteína (CD20) en la superficie de ciertos glóbulos blancos (linfocitos B) y los elimina por irradiación.

Zevalin se usa para tratar a los pacientes que padecen unos tipos específicos de linfoma no Hodgkin de células B (LNH de células B indolentes a CD20+ o de células B transformadas) si un tratamiento anterior con rituximab, otro anticuerpo monoclonal, no ha funcionado o ha dejado de funcionar (enfermedad refractaria o en recaída).

Zevalin se emplea también en los pacientes con linfoma folicular que no han recibido tratamiento anteriormente. Se usa como tratamiento de **consolidación** para mejorar la disminución del número de células linfomatosas (remisión) lograda con la pauta de quimioterapia inicial.

El uso de Zevalin implica exponerse a cantidades pequeñas de radioactividad. Su médico y el médico de medicina nuclear han considerado que el beneficio clínico que obtendrá del procedimiento con el radiofármaco compensa el riesgo debido a la radiación.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE QUE LE ADMINISTREN ZEVALIN

A usted no deben administrarle Zevalin:

- Si es **alérgico** (hipersensible) a cualquiera de las siguientes sustancias:
 - Ibritumomab tiuxetan, cloruro de itrio o cualquiera de los demás componentes de Zevalin (enumerados en la sección 6 “Composición de Zevalin”).
 - Rituximab u otras proteínas derivadas de murinos.
 - Si está embarazada o dando el pecho (ver también la sección “Embarazo y lactancia”).

Tenga especial cuidado con Zevalin

En los siguientes casos, no se recomienda el uso de Zevalin, ya que su seguridad y eficacia no han sido establecidas:

- **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 va a recibir Zevalin solo y el número de sus plaquetas es inferior a 100 000/mm³.**
- **Si el número de sus plaquetas es inferior a 150 000/mm³ después de la quimioterapia.**
- **Si el número de sus glóbulos blancos es inferior a 1500/mm³.**
- **Si ha sido sometido en el pasado a un trasplante de médula ósea o a transfusión de células madre.**

Si ha recibido tratamiento con otras proteínas (especialmente derivadas de ratones) antes del tratamiento con Zevalin, puede que tenga una mayor probabilidad de sufrir una reacción alérgica. Por lo tanto, tal vez deban hacerle análisis para determinar anticuerpos particulares.

Además, no se recomienda el uso de Zevalin en los pacientes con linfoma no Hodgkin que afecta al cerebro, a la médula espinal o a ambos, ya que no se incluyó a estos pacientes en los estudios clínicos.

Niños

No se recomienda el uso de Zevalin en los niños menores de 18 años, ya que la seguridad y la eficacia no han sido establecidas.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos limitados en los pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años). En conjunto, no se observaron diferencias en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes.

Uso de Zevalin con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

En especial, su médico deberá interrumpir el tratamiento con factores de crecimiento, como filgrastim, durante un período de tres semanas, antes de administrarle Zevalin y hasta dos semanas después del tratamiento con Zevalin.

Si usted recibe tratamiento con Zevalin antes de cuatro meses tras recibir quimioterapia con el principio activo fludarabina, puede tener un riesgo más alto de disminución de las células sanguíneas. Por favor, infórme a su médico que le han administrado Zevalin si le van a vacunar después de usar este medicamento.

Embarazo y lactancia

No debe utilizarse Zevalin durante el embarazo. Su médico le realizará análisis para descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil y los pacientes varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Zevalin y hasta un año tras finalizar el tratamiento.

Existe un riesgo potencial de que la radiación ionizante de Zevalin le dañe los ovarios y los testículos. Consulte con su médico sobre cómo esto puede afectarle, especialmente si tiene planes de tener niños en un futuro.

Las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento y durante 12 meses después del mismo. .

Conducción y uso de máquinas

Zevalin puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas, pues el mareo es un efecto secundario muy frecuente. Tenga precaución hasta estar seguro de no verse afectado.

Zevalin contiene sodio

Este medicamento contiene hasta 28 mg de sodio por dosis, dependiendo de la concentración de radioactividad. Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta esto.

3. CÓMO USAR ZEVALIN

Hay normas estrictas sobre el uso, manipulación y eliminación de radiofármacos. Zevalin se usará únicamente en áreas controladas especiales. Este medicamento solo será manejado y le será administrado por personal entrenado y cualificado para usarlo de forma segura. Esas personas pondrán especial cuidado en el uso seguro de este producto y le informarán de sus acciones.

La dosis de Zevalin depende de su peso corporal, la cantidad de plaquetas en la sangre y para qué se utiliza Zevalin (indicación). La dosis máxima no debe exceder los 1200 MBq (“megabecquerel”, una unidad para medir la radioactividad).

Zevalin se utiliza con otro medicamento que contiene el principio activo rituximab.

Le administrarán un total de tres perfusiones, en el transcurso de dos visitas a un centro médico, con un intervalo de 7 a 9 días.

- En el día 1 recibirá una perfusión de rituximab
- En los días 7º, 8º o 9º le administrarán una perfusión de rituximab seguida de una perfusión de Zevalin inmediatamente después (antes de cuatro horas).

La dosis recomendada es:

Para el tratamiento de consolidación en los pacientes con linfoma folicular

- La dosis habitual es de 15 MBq/kg peso corporal.

Para el tratamiento de los pacientes con linfoma no Hodgkin en recaída o refractario, que no responde a rituximab

- La dosis habitual es de 11 o 15 MBq por kg de peso corporal, dependiendo de la cantidad de plaquetas en la sangre.

Preparación de Zevalin

Zevalin no se utiliza directamente, sino que primero debe prepararlo el profesional sanitario. El equipo permite el acoplamiento del anticuerpo ibritumomab tiuxetan con el isótopo radiactivo itrio ⁹⁰Y (marcado radioactivamente).

Cómo se administra Zevalin

Zevalin se administra por perfusión intravenosa (goteo en una vena), que generalmente dura aproximadamente 10 minutos.

Después que le administren Zevalin

La cantidad de radiación a la que se verá expuesto su organismo debido a Zevalin es menor que la recibida con la radioterapia. La mayor parte de la radioactividad se descompondrá dentro del organismo, pero una pequeña parte se eliminará por la orina. Por lo tanto, durante una semana tras la perfusión de Zevalin, cada vez que orine debe lavarse bien las manos después de orinar.

Después del tratamiento, su médico le hará análisis de sangre a intervalos regulares para comprobar los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos. Estos generalmente disminuyen aproximadamente dos meses después del inicio del tratamiento.

Si su médico planea tratarlo con algún otro anticuerpo después del tratamiento con Zevalin, deberán hacerle análisis para determinar anticuerpos particulares. Su médico le informará si esto le concierne a usted.

Si ha recibido más Zevalin del que debe

Su médico le dará el tratamiento adecuado si usted padece algún efecto adverso. Ello puede consistir en la suspensión del tratamiento con Zevalin y el tratamiento con factores de crecimiento con sus propias células madre.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe **inmediatamente** a su médico si observa síntomas de las siguientes afecciones:

- **Infección:** fiebre, escalofríos.
- **Infección de la sangre (sepsis):** 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.
- **Infecciones del pulmón (neumonía):** dificultades para respirar.
- **Recuento bajo de células sanguíneas:** moratones, cardenales o hematomas poco habituales, más sangrado que el habitual después de una lesión, fiebre o si se siente anormalmente cansado o con dificultad para respirar.
- **Reacciones intensas de las mucosas,** que pueden producirse días o meses después de la administración de Zevalin, rituximab o ambos. Su médico interrumpirá inmediatamente el tratamiento.
- **Extravasación** (escape de la perfusión a los tejidos circundantes): dolor, escozor, picor u otra reacción en el lugar de la perfusión, durante la administración. Su médico interrumpirá inmediatamente la perfusión y la reiniciará en otra vena.
- **Reacciones alérgicas (de hipersensibilidad) / reacciones a la perfusión:** los síntomas de las reacciones alérgicas o reacciones a la perfusión pueden ser reacciones cutáneas, dificultad para respirar, hinchazón, prurito, rubor, escalofríos, mareos (como posible signo de tensión arterial baja). Dependiendo del tipo o gravedad de la reacción, su médico decidirá si el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Los efectos adversos marcados con un asterisco (*) han producido la muerte en algunos casos, ya sea en ensayos clínicos o durante la comercialización del producto.

Los efectos adversos marcados con dos asteriscos (**) se observaron además con el tratamiento de consolidación.

Efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Disminución del número de plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos en la sangre (*trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia, anemia*)*.
- Sensación de malestar (náuseas).
- Debilidad, fiebre, escalofríos.
- Infección*.
- Cansancio**.
- Manchas puntiformes rojas debajo de la piel (*petequias*)**.

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Infección de la sangre (*sepsis*)*; infección de los pulmones (*neumonía*)*, infección de las vías urinarias, infecciones por hongos en la boca, como la afta oral (*candidiasis oral*).
- Otros tipos de cáncer relacionados con la sangre (*síndrome mielodisplásico (SMD) / leucemia mieloide aguda (LMA)*)*, **, dolor tumoral.
- Fiebre con disminución del número de glóbulos blancos específicos (*neutropenia febril*), disminución de los recuentos de todas las células sanguíneas (*pancitopenia*)*, disminución del número de linfocitos (*linfocitopenia*).
- Reacciones alérgicas (*hipersensibilidad*).
- Pérdida grave del apetito (*anorexia*).
- Sensación de ansiedad (*ansiedad*), problemas para dormir (*insomnio*).
- Mareos, dolor de cabeza.
- Sangrado debido a la disminución de las plaquetas en la sangre*.
- Tos, secreción nasal.
- Vómitos, dolor de estómago (*abdominal*), diarrea, indigestión, irritación de la garganta, estreñimiento.
- Erupción cutánea, prurito (*pruritus*).

- Dolor en las articulaciones (*artralgia*), dolor muscular (*mialgia*), dolor de espalda, dolor del cuello.
- Dolor, síntomas de tipo gripal, sensación de malestar general, hinchazón causada por la acumulación de líquidos en los brazos y las piernas, y en otros tejidos (*edema periférico*), aumento de la sudoración.
- Tensión arterial alta (*hipertensión*)**.
- Tensión arterial baja (*hipotensión*)**.
- Ausencia de menstruación (amenorrea)**.

Efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Aumento de la frecuencia cardíaca (*taquicardia*).

Efectos adversos **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- Tumor cerebral benigno (*meningioma*).
- Hemorragia craneal debido a la disminución de la cantidad de plaquetas en la sangre*.

Efectos adversos cuya frecuencia no se conoce:

- Reacción de la piel y las mucosas (incluido el *síndrome de Stevens-Johnson*)*.
- Escape de la perfusión a los tejidos circundantes (*extravasación*), que causa inflamación de la piel (*dermatitis en el lugar de la perfusión*) y descamación de la piel en el lugar de la perfusión o úlceras en el lugar de la inyección.
- Lesión de los tejidos alrededor de los tumores del sistema linfático y complicaciones causadas por hinchazón de tales tumores.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. CONSERVACIÓN DE ZEVALIN

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

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

Este medicamento será conservado por un profesional sanitario.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar los viales en el embalaje original para protegerlos de la luz.

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

Tras el marcaje radiactivo, se recomienda el uso inmediato. Se ha demostrado la estabilidad durante 8 horas a 2°C – 8°C y protegido de la luz.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Zevalin

- El principio activo es ibritumomab tiuxetan. Cada vial contiene 3,2 mg de ibritumomab tiuxetan en 2 ml de solución (1,6 mg por ml).
- Los demás componentes son:
 - *Vial de ibritumomab tiuxetan*: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables.
 - *Vial de acetato de sodio*: acetato de sodio, agua para preparaciones inyectables.

- *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 para el ajuste del pH, agua para preparaciones inyectables.

La formulación final después del marcaje radiactivo contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) en un volumen total de 10 ml.

Aspecto del producto y contenido del envase

Zevalin es un equipo reactivo para la preparación de radiofármacos para perfusión que contiene:

- Un vial de vidrio de ibritumomab tiuxetan, con 2 ml de solución incolora y transparente.
- Un vial de vidrio de acetato de sodio, con 2 ml de solución incolora y transparente.
- Un vial de vidrio, solución tampón, con 10 ml de solución transparente de color amarillo a ámbar.
- Un vial de vidrio de reacción (vacío).

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.