

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zevalin 1,6 mg/ml, trousse pour préparations radiopharmaceutiques pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zevalin se présente sous la forme d'une trousse pour la préparation de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90.

La trousse contient un flacon d'ibritumomab tiuxétan, un flacon d'acétate de sodium, un flacon de solution tampon et un flacon de réaction vide. Le radionucléide n'est pas un composant de la trousse.

Un flacon d'ibritumomab tiuxétan contient 3,2 mg d'ibritumomab tiuxétan\* dans 2 ml de solution (1,6 mg par ml).

\*anticorps monoclonal IgG<sub>1</sub> d'origine murine produit par la technologie de l'ADN recombinant dans une lignée de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) et conjugué au chélateur MX-DTPA.

Après radiomarquage, la formulation finale contient 2,08 mg d'ibritumomab tiuxétan [<sup>90</sup>Y] dans un volume de 10 ml.

### *Excipients*

Ce médicament peut contenir jusqu'à 28 mg de sodium par dose, en fonction de la concentration radioactive. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparations radiopharmaceutiques pour perfusion.

Flacon d'ibritumomab tiuxétan : solution claire, incolore.

Flacon d'acétate de sodium : solution claire, incolore.

Flacon de solution tampon : solution claire, de couleur jaune à ambre.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Zevalin est indiqué chez les adultes.

Zevalin marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement de consolidation après induction d'une rémission chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire non traités antérieurement. Les bénéfices de Zevalin suite à l'utilisation du rituximab associé à une chimiothérapie n'ont pas été démontrés.

Zevalin marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20+, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Zevalin marqué à l'yttrium-90 ne doit être réceptionné, manipulé et administré que par un personnel qualifié et doit être préparé conformément aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique (voir également les rubriques 4.4, 6.6 et 12 pour plus d'informations).

## Posologie

Zevalin est utilisé après prétraitement par le rituximab. Veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du rituximab pour les instructions détaillées concernant l'utilisation de ce produit.

Le schéma de traitement consiste en deux administrations intraveineuses de rituximab et une administration de solution de [<sup>90</sup>Y]-Zevalin selon la séquence suivante :

Jour 1 : perfusion intraveineuse de 250 mg/m<sup>2</sup> de rituximab.

Jour 7 ou 8 ou 9 :

- perfusion intraveineuse de 250 mg/m<sup>2</sup> de rituximab brève (moins de 4 heures) avant administration de la solution de [<sup>90</sup>Y]-Zevalin.
- perfusion intraveineuse en 10 minutes de la solution de [<sup>90</sup>Y]-Zevalin.

Usage réitéré : on ne dispose pas de données sur l'utilisation réitérée de Zevalin.

La dose de radioactivité de la solution de [<sup>90</sup>Y]-Zevalin recommandée est :

*Traitement d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20+, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab :*

- numération plaquettaire  $\geq 150\ 000 / \text{mm}^3$  : 15 MBq/kg de poids.
- numération plaquettaire comprise entre 100 000 et 150 000/mm<sup>3</sup> : 11 MBq/kg de poids.

La dose maximale ne doit pas dépasser 1200 MBq.

Usage réitéré : on ne dispose pas de données sur l'utilisation réitérée de [<sup>90</sup>Y]-Zevalin.

*Traitement de consolidation après induction d'une rémission chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire non traité antérieurement :*

- numération plaquettaire  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$  : 15 MBq/kg de poids, sans dépasser 1200 MBq.
- numération plaquettaire inférieure à 150 000/mm<sup>3</sup> : voir la rubrique 4.4.

Usage réitéré : on ne dispose pas de données sur l'utilisation réitérée de [<sup>90</sup>Y]-Zevalin.

### Populations particulières

#### *Population pédiatrique*

Ce médicament est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

#### *Sujets âgés*

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation chez les patients âgés (âgés  $\geq 65$  ans). De manière générale, aucune différence n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes en termes de sécurité ou d'efficacité.

#### *Patients présentant une insuffisance hépatique*

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

#### *Patients présentant une insuffisance rénale*

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale.

## Mode d'administration

La solution de [<sup>90</sup>Y]–Zevalin doit être préparée conformément à la rubrique 12. Avant l'administration, la pureté radiochimique (en pourcentage) de la solution de [<sup>90</sup>Y]–Zevalin préparée devra être vérifiée conformément à la procédure décrite à la rubrique 12. Si la pureté radiochimique moyenne est inférieure à 95%, la préparation ne doit pas être administrée.

La solution de [<sup>90</sup>Y]–Zevalin préparée doit être administrée par perfusion intraveineuse lente en 10 minutes. La perfusion ne doit pas être administrée en bolus intraveineux.

Zevalin peut être directement injecté dans la tubulure après avoir arrêté la perfusion intraveineuse. La tubulure doit comporter un filtre de 0,2 ou 0,22 microns, à faible liaison protéique, entre le patient et le robinet permettant les injections. Rincer la tubulure avec au moins 10 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), solution injectable après la perfusion de Zevalin.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à l'ibritumomab tiuxétan, au chlorure d'yttrium ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité au rituximab ou à d'autres protéines d'origine murine.
- Grossesse et allaitement (voir la rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le schéma de traitement Zevalin incluant du rituximab, voir également le Résumé des Caractéristiques du Produit du rituximab.

La solution de [<sup>90</sup>Y]–Zevalin ne doit être réceptionnée, utilisée et administrée que par un personnel qualifié, titulaire d'une autorisation gouvernementale appropriée d'utilisation et de manipulation des radionucléides dans un service clinique agréé. Sa réception, sa préparation, son utilisation, son transfert, sa conservation et son élimination sont soumis aux réglementations en vigueur et/ou à la possession d'une autorisation/licence délivrée par les autorités officielles locales compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Il convient de respecter les précautions d'asepsie appropriées, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication des spécialités pharmaceutiques.

Les perfusions de Zevalin doivent être effectuées sous la surveillance étroite d'un médecin qualifié, disposant des moyens de réanimation immédiatement disponibles (voir également les rubriques 4.2 et 12 pour les précautions à observer lors de l'utilisation de produits radiomarqués).

[<sup>90</sup>Y]–Zevalin ne doit pas être administré chez des patients susceptibles de présenter des signes de toxicité hématologique menaçant leur pronostic vital.

Zevalin ne doit pas être administré chez les patients suivants, car son efficacité et sa tolérance n'ont pas été établies dans ces cas :

- envahissement médullaire par les cellules lymphomateuses supérieur à 25%,
- antécédent d'irradiation externe affectant plus de 25% de la moelle osseuse active,
- numération plaquettaire < 100 000/mm<sup>3</sup> (monothérapie) et < 150 000/mm<sup>3</sup> (traitement de consolidation),
- numération des polynucléaires neutrophiles < 1500/mm<sup>3</sup>,
- antécédent de greffe de moelle osseuse ou de cellules souches.

#### • *Toxicité hématologique*

Des précautions particulières sont recommandées pour ce qui est de l'insuffisance médullaire. Chez la

plupart des patients, l'administration de Zevalin (après prétraitement par le rituximab) entraîne une cytopénie sévère et prolongée qui est généralement réversible (voir la rubrique 4.8). Par conséquent, après l'administration de Zevalin, un suivi hebdomadaire des numérations sanguine et plaquettaire sera réalisé, jusqu'à ce que celles-ci redeviennent normales, ou conformes à l'indication médicale. Le risque de toxicité hématologique peut être augmenté après un traitement préalable contenant de la fludarabine (voir la rubrique 4.5 pour plus d'informations).

- *Traitement par des facteurs de croissance*

Les patients ne doivent pas recevoir de traitement par un facteur de croissance de type G-CSF dans les 3 semaines précédant l'administration de Zevalin, ainsi que pendant les 2 semaines suivant la fin du traitement, afin d'évaluer correctement l'adéquation de la réserve médullaire et en raison de la possible sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide aux radiations (voir également la rubrique 4.5).

- *Anticorps humains anti-souris*

Une recherche d'anticorps humains anti-souris (HAMA) est nécessaire chez les patients ayant reçu des anticorps murins avant Zevalin. Les patients ayant développé des HAMA peuvent présenter des réactions allergiques ou d'hypersensibilité lors de l'administration de Zevalin ou d'autres protéines d'origine murine.

Après l'utilisation de Zevalin, une recherche d'HAMA doit généralement être effectuée chez les patients avant toute nouvelle administration de protéines d'origine murine.

- *Réactions à la perfusion*

Des réactions à la perfusion peuvent survenir pendant ou après l'administration de Zevalin après prétraitement par le rituximab. Les signes et symptômes d'une réaction à la perfusion incluent des vertiges, de la toux, des nausées, des vomissements, une éruption cutanée, un prurit, de la tachycardie, de l'asthénie, de la fièvre et des frissons intenses (voir la rubrique 4.8). En cas de réaction grave à la perfusion, le traitement doit être interrompu immédiatement.

- *Hypersensibilité*

Des réactions d'hypersensibilité sont fréquemment observées après l'administration de Zevalin. Des réactions d'hypersensibilité sévères, dont l'anaphylaxie, ont été décrits chez < 1% des patients (voir également la rubrique 4.8). En cas de réactions d'hypersensibilité, la perfusion de Zevalin doit être interrompue immédiatement. Des médicaments permettant de traiter les réactions d'hypersensibilité (par exemple adrénaline, antihistaminiques et corticoïdes) doivent être disponibles pour administration immédiate en cas de réaction allergique au cours de l'administration du rituximab ou de Zevalin.

- *Réactions cutanéomuqueuses sévères*

Des réactions cutanéomuqueuses sévères, notamment un syndrome de Stevens-Johnson, parfois d'issue fatale, ont été rapportées lors de l'administration de Zevalin après prétraitement par le rituximab. Les réactions sont apparues quelques jours voire quelques mois après l'administration. Pour les patients présentant une réaction cutanéomuqueuse sévère, le traitement doit être interrompu.

- *Contraception*

Aucune étude animale des effets à long terme sur la fertilité et la fonction reproductrice n'a été réalisée. Il existe un risque potentiel que la radiation ionisante par [<sup>90</sup>Y]-Zevalin puisse avoir des effets toxiques sur les gonades femelles et mâles. En raison de la nature du produit, les femmes susceptibles de procréer et les hommes doivent utiliser une contraception efficace pendant l'administration de Zevalin et jusqu'à 12 mois après le traitement par Zevalin (voir également les rubriques 4.6 et 5.2).

- *Immunisation*

L'efficacité et la tolérance des vaccins, en particulier des vaccins à virus vivants, après traitement par Zevalin n'ont fait l'objet d'aucune étude. En raison du risque potentiel de développer des infections virales, il n'est pas recommandé d'administrer des vaccins à virus vivants aux patients ayant récemment reçu Zevalin (voir la rubrique 4.5). Après le traitement par Zevalin, il faut prendre en

compte la possible limitation de la capacité d'induction d'une réponse humorale primaire ou de rappel à un vaccin quelconque.

- *LNH avec atteinte du SNC*

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'un lymphome du SNC car ces patients n'ont pas été inclus dans les essais cliniques. L'utilisation de Zevalin est par conséquent déconseillée chez les patients présentant un LNH avec atteinte du SNC.

- *Extravasation*

Une étroite surveillance à la recherche de signes d'extravasation lors de l'injection de Zevalin est nécessaire afin d'éviter des lésions tissulaires dues aux rayonnements. Au moindre signe ou symptôme d'extravasation, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et reprise dans une autre veine.

- *Cancers secondaires*

Le traitement par Zevalin est associé à un risque accru de cancers secondaires, incluant leucémie aiguë myéloïde (LAM) et syndrome myélodysplasique (SMD) (voir également rubrique 4.8).

- *Excipients*

La solution de [<sup>90</sup>Y]-Zevalin contient jusqu'à 28 mg de sodium par dose, en fonction de la concentration radioactive. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il n'existe aucune interaction connue avec d'autres produits pharmaceutiques. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Aucun traitement par un facteur de croissance de type G-CSF ne doit être administré aux patients dans les 3 semaines précédant l'administration de Zevalin, ainsi que pendant les 2 semaines suivant la fin du traitement (voir également la rubrique 4.4).

Dans une étude clinique où Zevalin était administré en consolidation après une chimiothérapie de première ligne, une augmentation de la fréquence des cas de neutropénie sévère et prolongée et de thrombocytopénie a été observée chez les patients ayant reçu Zevalin au cours des 4 mois suivant une chimiothérapie associant fludarabine et mitoxantrone et/ou cyclophosphamide, comparé aux patients ayant reçu une autre chimiothérapie. Le risque de toxicité hématologique peut donc être augmenté lorsque Zevalin est administré peu après (< 4 mois) des protocoles contenant de la fludarabine (voir également la rubrique 4.4).

L'efficacité et la tolérance des vaccins, en particulier des vaccins à virus vivants, après traitement par Zevalin n'ont fait l'objet d'aucune étude (voir également la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### ***Grossesse***

Aucune étude animale de reproduction n'a été réalisée avec l'ibritumomab tiuxétan. Compte-tenu du franchissement connu de la barrière placentaire par les IgG et du risque significatif associé à l'irradiation, Zevalin est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir la rubrique 4.3).

Il convient d'exclure toute éventuelle grossesse avant le début du traitement.

Toute absence de règles doit faire considérer la femme comme enceinte jusqu'à preuve du contraire et il convient alors d'envisager d'autres traitements n'utilisant pas les rayonnements ionisants.

Les femmes et les hommes susceptibles de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zevalin et jusqu'à 12 mois après le traitement.

### **Allaitement**

Bien que l'on ignore si l'ibrutumomab tiuxétan passe dans le lait maternel, les IgG maternelles sont connues pour être excrétées dans le lait maternel. Par conséquent, les femmes doivent arrêter d'allaiter puisque le risque d'absorption et d'immunosuppression chez le nourrisson n'est pas connu. Zevalin ne doit pas être utilisé après prétraitement par le rituximab pour lequel l'allaitement est déconseillé pendant le traitement et les 12 mois qui suivent ce traitement (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du rituximab pour plus d'informations sur l'utilisation).

### **Fertilité**

Aucune étude sur des animaux n'a été menée afin de déterminer les effets de Zevalin sur la fertilité des mâles ou des femelles. Il existe un risque potentiel que la radiation ionisante par [<sup>90</sup>Y]-Zevalin puisse avoir des effets toxiques sur les gonades femelles et mâles (voir les rubriques 4.4 et 5.2). Les patients doivent être informés que leur fertilité risque d'être affectée et de conseiller aux hommes qui le désirent d'envisager la cryoconservation du sperme.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Zevalin pourrait affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car des cas de sensations vertigineuses ont été signalés à titre d'effet indésirable fréquent.

## **4.8 Effets indésirables**

L'exposition aux rayonnements ionisants est associée au développement de cancers et à un risque éventuel d'anomalies congénitales. Dans tous les cas, il est nécessaire de s'assurer que les risques de l'exposition à la radioactivité de ce produit sont moindres que ceux liés à la maladie elle-même. Étant donné que Zevalin est utilisé après prétraitement par le rituximab (voir la rubrique 4.2 pour plus d'informations), il convient de consulter aussi les informations de prescription relatives au rituximab.

Le profil de sécurité général de Zevalin après prétraitement par le rituximab repose sur des données issues de 349 patients présentant un lymphome non hodgkinien en rechute ou réfractaire à cellules B de bas grade, folliculaire, ou transformé, qui ont été analysées dans le cadre de cinq études cliniques, sur des données issues d'une étude portant sur 204 patients recevant Zevalin en tant que traitement de consolidation après induction d'une rémission par le traitement de première intention, ainsi que sur des données issues de la surveillance post-commercialisation.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant Zevalin après prétraitement par le rituximab sont des thrombocytopénies, des leucocytopénies, des neutropénies, une anémie, des infections, de la fièvre, des nausées, de l'asthénie, des frissons intenses, des pétéchies et de la fatigue.

Les effets indésirables les plus graves chez les patients recevant Zevalin après prétraitement par le rituximab sont :

- Cytopénies graves et prolongées (voir aussi « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)
- Infections
- Hémorragie chez un patient avec thrombocytopénie
- Réaction cutanéomuqueuse grave (voir aussi « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)
- Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde

Des issues fatales ont été rapportées pour chacun des effets indésirables graves au médicament suivants. Ces rapports proviennent soit d'études cliniques, soit de l'expérience post-commercialisation.

- Infection
- Sepsis
- Pneumonie

- Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde
- Anémie
- Pancytopénie
- Hémorragie chez les patients avec thrombocytopénie
- Hémorragie intracrânienne chez les patients avec thrombocytopénie
- Réaction cutanéomuqueuse, y compris syndrome de Stevens-Johnson

Les fréquences des effets indésirables dont le lien avec le traitement par Zevalin après prétraitement par le rituximab a été considéré comme au moins possible sont présentées dans le tableau ci-dessous. Ces effets indésirables reposent sur des données issues de 349 patients présentant un lymphome non hodgkinien en rechute ou réfractaire à cellules B de bas grade, folliculaire, ou transformé, qui ont été analysées dans le cadre de cinq études cliniques. En outre, les effets indésirables marqués \*\* ont été observés lors d'une étude portant sur 204 patients recevant Zevalin en tant que traitement de consolidation après induction d'une rémission par le traitement de première intention. Les effets indésirables observés uniquement pendant la surveillance post-commercialisation, et pour lesquels une fréquence n'a pas pu être estimée, sont énumérés ci-dessous avec la mention « fréquence indéterminée ».

Les effets indésirables énumérés ci-dessous sont classés en fonction de la fréquence et de la classe de système d'organes (MedDRA).

Les groupes de fréquence sont définis d'après les conventions suivantes :  
(très fréquent :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$  ; rare  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$  ; très rare :  $< 1/10\ 000$ ).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés lors d'études cliniques ou pendant la surveillance post-commercialisation chez des patients traités par Zevalin après prétraitement par le rituximab

Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Infections et infestations</b>	Infection*	Sepsis*, pneumonie*, infection urinaire, candidose buccale			
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>		Douleurs tumorales, syndrome myélodysplasique/ leucémie aiguë myéloïde*, **		Méningiome	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Thrombocytopénie, leucocytopénie, neutropénie, anémie*	Neutropénie fébrile, pancytopénie*, lymphocytopénie			
<b>Affections du système immunitaire</b>		Réaction d'hypersensibilité			
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Anorexie			
<b>Affections psychiatriques</b>		Anxiété, insomnie			
<b>Affections du système nerveux</b>		Sensations ébrieuses, céphalées			
<b>Affections cardiaques</b>			Tachycardie		
<b>Affections vasculaires</b>	Pétéchie**	Hémorragies		Hémorragie	

Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
		secondaires à une thrombocytopénie*, hypertension**, hypotension**		intracrânienne secondaire à une thrombocytopénie*	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Toux, rhinite			
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées	Vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, irritation de la gorge, constipation			
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		Aménorrhée**			
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Éruptions cutanées, prurit			Réactions cutanéomuqueuses (y compris syndrome de Stevens-Johnson)*
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Arthralgies, dorsalgies, myalgies, cervicalgies			
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie, fièvre, frissons, fatigue**	Douleurs, syndrome grippal, malaise, œdèmes périphériques, hypersudation			Extravasation avec réactions ultérieure au site de perfusion, lésions des tissus entourant le lymphome et complications liées au gonflement du lymphome
<p>* Une issue fatale a été observée.  ** A été observé lors d'une étude portant sur 204 patients recevant Zevalin en tant que traitement de consolidation après induction d'une rémission par le traitement de première intention</p>					

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire chaque effet et ses synonymes ainsi que les conditions liées.

- Affections hématologiques et du système lymphatique  
Une toxicité hématologique a très souvent été observée lors des études cliniques, et est dose-limitante (voir également la rubrique 4.4).  
Le délai médian de survenue du nadir des plaquettes et des polynucléaires a été de 60 jours environ après le début du traitement. Lors des essais cliniques portant sur l'indication LNH en rechute et réfractaire, le délai médian de récupération des thrombopénies de grade 3 ou 4 a été de 13 et 21 jours, et celui des neutropénies de grade 3 ou 4 de 8 et 14 jours. Lors de l'utilisation de Zevalin en traitement de consolidation après induction d'une rémission par un traitement de première intention, le délai médian de récupération des thrombopénies de grade 3 ou 4 a été de 20 et 35 jours et celui des neutropénies de grade 3 ou 4 de 20 et 28 jours.

- Infections et infestations
  - Données de 349 patients présentant un lymphome non hodgkinien en rechute ou réfractaire à cellules B de bas grade, folliculaire, ou transformé, qui ont été analysées dans le cadre de cinq études cliniques :  
Au cours des 13 premières semaines de traitement par Zevalin, les patients ont très souvent présenté des épisodes infectieux, les infections de grade 3 et 4 étant fréquentes. Il en a été de même au cours de la période de suivi, le grade 3 étant fréquent, le grade 4 peu fréquent.
  - Données de 204 patients recevant Zevalin en tant que traitement de consolidation après induction d'une rémission par le traitement de première intention :  
Des infections ont fréquemment été observées.  
Les infections peuvent être bactériennes, fongiques ou virales, y compris la réactivation de virus latents.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration  
Des cas d'extravasation avec réaction ultérieure au site de perfusion ont été rapportés, par exemple une dermatite, une desquamation et un ulcère.  
La radiation associée à Zevalin peut endommager les tissus entourant le lymphome et provoquer des complications liées au gonflement de celui-ci.
- Affections du système immunitaire  
Données de 349 patients présentant un lymphome non hodgkinien en rechute ou réfractaire à cellules B de bas grade, folliculaire, ou transformé, qui ont été analysées dans le cadre de cinq études cliniques :  
Des réactions d'hypersensibilité consécutives à l'administration de Zevalin ont été fréquemment observées. Des réactions d'hypersensibilité sévères (grade 3/4), dont une anaphylaxie, ont été décrits chez moins de 1% des patients (voir également la rubrique 4.4).
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)
  - Affections malignes secondaires

#### LNH en rechute ou réfractaire :

Des cas de syndrome myélodysplasique (SMD)/leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont été rapportés chez 11 patients sur 211 présentant un LNH en rechute ou réfractaire traités par Zevalin dans quatre études.

#### Traitement de consolidation :

Selon l'analyse finale effectuée après 7,5 ans environ d'une étude menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de Zevalin en traitement de consolidation chez des patients présentant un lymphome folliculaire de stade avancé répondant à une chimiothérapie de première ligne (étude 4, rubrique 5.1), chez les 204 patients ayant reçu [<sup>90</sup>Y]-Zevalin après la chimiothérapie de première ligne, 26 patients (12,7 %) du groupe Zevalin ont développé un second cancer primaire *versus* 14 patients (6,8 %) du groupe témoin. Après une durée médiane de suivi de 7,3 ans, un SMD ou une LAM ont été diagnostiqués chez 7 patients (3,4 %, 7/204) ayant reçu Zevalin *versus* 1 patient (0,5 %, 1/205) du groupe témoin. Des décès dus à un second cancer primaire ont été rapportés chez 8 patients (3,9 %) du groupe Zevalin par rapport à 3 patients (1,5 %) du groupe témoin. Des décès dus à un SMD ou à une LAM sont survenus chez 5 patients (2,5 %) du groupe Zevalin et chez aucun patient du groupe témoin. Le risque de développer une myélodysplasie ou une leucémie secondaire à l'administration d'agents alkylants est bien connu.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté **via le système national de déclaration – voir Annexe V.**

## 4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 19,2 MBq/kg de Zevalin ont été administrées au cours des essais cliniques. La toxicité hématologique attendue a été observée, y compris des manifestations de grade 3 ou 4. L'évolution de ces manifestations hémato-toxiques a été favorable chez les patients et le surdosage n'a pas été associé à une issue grave ou fatale.

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage en [<sup>90</sup>Y]-Zevalin. Le traitement consiste à arrêter l'administration de Zevalin et à mettre en œuvre les mesures de soutien appropriées, pouvant inclure des facteurs de croissance. Dans la mesure du possible, il convient de réinjecter des cellules souches, pour traiter cette toxicité hématologique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits radiopharmaceutiques à visée thérapeutique variés, code ATC : V10XX02.

#### Mécanisme d'action

L'ibritumomab tiuxétan est un anticorps monoclonal murin IgG<sub>1</sub> kappa recombinant, spécifique de l'antigène CD20 des lymphocytes B. L'ibritumomab tiuxétan a pour cible l'antigène CD20, situé à la surface des lymphocytes B, tant malins que normaux. Pendant la maturation des lymphocytes B, l'antigène CD20 est exprimé pour la première fois au stade médian des lymphoblastes B (prélymphocytes B) et il perd son expression lors du stade final de la maturation des lymphocytes B en plasmocytes. Après la liaison avec l'anticorps il n'est ni libéré de la surface ni internalisé.

L'ibritumomab tiuxétan marqué par le [<sup>90</sup>Y] se lie spécifiquement aux lymphocytes B exprimant l'antigène CD20, y compris les cellules malignes. L'isotope yttrium-90 est un pur émetteur bêta et le trajet moyen de ses particules est d'environ 5 mm, ce qui lui permet de détruire les cellules cibles ainsi que les cellules voisines.

La constante d'affinité apparente de l'anticorps conjugué pour l'antigène CD20 est de l'ordre de 17 nM. La liaison est très limitée, sans aucune réactivité croisée avec d'autres leucocytes ou d'autres types de tissus humains.

L'administration préalable de rituximab est nécessaire pour éliminer les lymphocytes B circulants afin de permettre à l'ibritumomab tiuxétan [<sup>90</sup>Y] d'irradier plus spécifiquement les lymphocytes B lymphomateux. La dose de rituximab est alors inférieure à celle habituellement utilisée en monothérapie à la posologie approuvée.

#### Effets pharmacodynamiques

Le traitement par [<sup>90</sup>Y]-Zevalin entraîne également une diminution des lymphocytes B CD20+ normaux. L'analyse pharmacodynamique a montré que ce phénomène n'est que temporaire. La récupération des lymphocytes B commence dans les 6 mois avec une médiane se situant à nouveau dans les limites de la normale dans les 9 mois suivant le traitement.

#### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité du traitement par Zevalin ont été évaluées lors de deux essais multicentriques, menés sur un total de 197 patients, au cours desquels le traitement a été administré en deux étapes (voir rubrique 4.2). L'efficacité et la sécurité d'une variante de ce traitement par Zevalin, se composant d'une dose réduite d'ibritumomab tiuxétan marqué par le [<sup>90</sup>Y], ont ensuite été évaluées

au cours d'une troisième étude, portant sur 30 patients atteints de thrombopénie légère (numération plaquettaire comprise entre 100 000 et 149 000/mm<sup>3</sup>).

L'étude 1 était une étude à groupe unique portant sur 54 patients atteints de lymphome folliculaire récidivant réfractaire au traitement par le rituximab. Les patients ont été considérés comme réfractaires si un précédent traitement par le rituximab ne s'était pas traduit par une réponse complète ou partielle ou si le délai jusqu'à la progression de la maladie (DPM) avait été inférieur à 6 mois. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité a été le taux de réponse globale (TRG), déterminé selon les Critères de Réponse de l'Atelier International (IWRC, International Workshop Response Criteria). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité ont été le délai jusqu'à la progression de la maladie (DPM) et la durée de la réponse (DR). Une analyse secondaire comparant la réponse objective sous traitement par Zevalin à celle du traitement par rituximab le plus récent a montré une durée de réponse médiane de 6 mois sous Zevalin contre 4 mois sous rituximab. Le Tableau 1 résume les résultats d'efficacité de cette étude.

L'étude 2 était une étude multicentrique, randomisée et contrôlée, comparant le traitement par Zevalin au traitement par rituximab chez 143 patients naïfs de rituximab atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) de faible grade ou folliculaire, récidivant ou réfractaire, ou en transformation. Au total, 73 patients ont reçu Zevalin et 70 patients ont été traités par le rituximab, administré sous forme de 4 perfusions intraveineuses de 375 mg/m<sup>2</sup> par semaine. Le principal critère de jugement de l'étude a été le taux de réponse globale, déterminé selon les critères IWRC (voir Tableau 2). Ce paramètre a été significativement plus élevé chez les patients du groupe recevant Zevalin (80% contre 56%,  $p = 0,002$ ). Les critères secondaires, durée de la réponse et délai jusqu'à la progression, n'ont pas significativement différencié entre les deux traitements.

**Tableau 2. Résumé des données concernant l'efficacité chez des patients présentant un lymphome non hodgkinien (LNH) en rechute/réfractaire de bas grade ou folliculaire, ou un LNH à cellules B transformé**

	Étude 1	Étude 2	
	Schéma de traitement Zevalin N = 54	Schéma de traitement Zevalin N = 73	Rituximab N = 70
Taux de réponse globale (%)	74	80	56
Taux de réponse complète (%)	15	30	16
Taux de RCnc <sup>2</sup> (%)	0	4	4
DR médiane <sup>3,4</sup> (Mois) [Extrêmes <sup>5</sup> ]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
DPM médian <sup>3,6</sup> (Mois) [Extrêmes <sup>5</sup> ]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]

<sup>1</sup>IWRC : International Workshop response criteria (critères de réponse de l'Atelier International)

<sup>2</sup>RCnc : réponses complètes non confirmées

<sup>3</sup>Estimation, avec les extrêmes enregistrés.

<sup>4</sup>Durée de la réponse : intervalle entre le début de la réponse et la progression de la maladie.

<sup>5</sup>“+” indique une réponse en cours.

<sup>6</sup>Délai jusqu'à la Progression de la Maladie : intervalle entre la première perfusion et la progression de la maladie.

L'étude 3 était une étude à groupe unique portant sur 30 patients atteints d'un LNH de faible grade ou folliculaire, récidivant ou réfractaire, ou en transformation, s'accompagnant d'une thrombopénie légère (numération plaquettaire comprise entre 100 000 et 149 000/mm<sup>3</sup>). Les patients chez qui l'envahissement médullaire par les cellules lymphomateuses était  $\geq 25\%$  et/ou dont la réserve

médullaire était altérée ne pouvaient être inclus dans l'étude, l'altération médullaire se définissant par l'un des critères suivants : traitement myélosuppresseur préalable avec greffe de cellules souches, irradiation externe préalable affectant plus de 25% de la moelle osseuse active ; numération plaquettaire  $<100\ 000/\text{mm}^3$ , nombre de polynucléaires neutrophiles  $<1\ 500/\text{mm}^3$ . Cette étude a été conduite avec une modification du traitement par Zevalin, l'activité de [ $^{90}\text{Y}$ ]-Zevalin par kilo de poids corporel étant plus faible (11 MBq/kg). Elle a montré des réponses cliniques objectives et durables [TRG : 67% (IC à 95% : 48 – 85%), DR médiane : 11,8 mois (extrêmes : 4 – 17 mois)] et une incidence de phénomènes d'hématotoxicité supérieure à celle des deux premières études (voir rubrique 4.8).

L'étude 4 a évalué l'efficacité et la sécurité de Zevalin en traitement de consolidation chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire à un stade avancé répondant à une chimiothérapie de première intention. Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : lymphome folliculaire de grade 1 ou 2 CD20+ ; stade III ou IV au moment du diagnostic ; numération sanguine périphérique normale ; atteinte de la moelle osseuse  $< 25\ %$  ; âge  $\geq 18$  ans ; et réponse complète (RC/RCnc – non confirmée) ou réponse partielle (RP) après chimiothérapie de première intention évaluée par examen physique, imagerie TDM et biopsie de moelle osseuse. Une fois le traitement d'induction terminé, les patients ont été randomisés en deux groupes : le premier groupe sous Zevalin (250 mg/m<sup>2</sup> de rituximab à J -7 et à J 0, suivis à J 0 de Zevalin 15MBq/kg sans dépasser 1200 MBq ; [n = 208]) et l'autre groupe sans aucun traitement supplémentaire (témoin ; n = 206). Les traitements d'induction consistaient en CVP (n = 106), CHOP (ou assimilé) (n = 188), associations contenant de la fludarabine (n = 22), chlorambucil (n = 39) ou rituximab associé à une chimiothérapie (n = 59). La durée médiane de survie sans progression (SSP) a été calculée après une durée médiane de suivi de 2,9 ans. La SSP a augmenté de 13,5 mois (témoins) à 37 mois (Zevalin ;  $p < 0,0001$  ; RR = 0,465). Dans les sous-groupes de patients ayant connu une RP ou une RC après induction, la durée médiane de SSP a été respectivement de 6,3 contre 29,7 mois ( $p < 0,0001$  ; RR = 0,304) et de 29,9 contre 54,6 mois ( $p = 0,015$  ; RR = 0,613). Après traitement de consolidation par Zevalin, 77 % des patients en RP après le traitement d'induction sont passés en RC. Les patients passés, après traitement par Zevalin, d'une RP à une RC ont bénéficié d'une durée médiane de survie sans progression significativement plus longue (986 jours) que les patients demeurés en RP (durée médiane de SSP de 460 jours ;  $p = 0,0004$ ). Au total, 87 % des patients ont bénéficié d'une RC/RCnc : 76 % d'une RC et 11 % d'une RCnc. Pour l'analyse finale à approximativement 7.5 ans, voir la section 4.8..

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez des patients recevant des perfusions intraveineuses de 250 mg/m<sup>2</sup> de rituximab, suivies d'injections intraveineuses de 15 MBq/kg de [ $^{90}\text{Y}$ ]-Zevalin, la demi-vie sérique efficace médiane de l'ibritumomab tiuxétan marqué par le [ $^{90}\text{Y}$ ] a été de 28 heures.

Le  $^{90}\text{Y}$  formant un complexe stable avec l'ibritumomab tiuxétan, la biodistribution du produit radiomarqué suit celle de l'anticorps. Les particules bêta émises par le  $^{90}\text{Y}$  irradient dans un rayon de 5 mm autour de l'isotope.

Dans les études cliniques, [ $^{90}\text{Y}$ ]-Zevalin après prétraitement par le rituximab entraîne une dose de radiation significative des testicules. La dose de radiation des ovaires n'a pas été établie. Il existe un risque potentiel que [ $^{90}\text{Y}$ ]-Zevalin après prétraitement par le rituximab puisse avoir des effets toxiques sur les gonades mâles et femelles.(voir les rubriques 4.4 et 4.6).

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'extrapolation à l'homme des résultats des études de biodistribution réalisées chez la souris avec de l'ibritumomab tiuxétan marqué par le [ $^{90}\text{Y}$ ] ou le [ $^{111}\text{In}$ ] laissent prévoir une irradiation acceptable pour les tissus sains avec une exposition limitée du squelette et de la moelle osseuse. Le ligand chélate de tiuxétan forme un complexe stable avec les deux radio-isotopes, yttrium-90 et indium-111, et seule une dégradation négligeable, due à la radiolyse, est attendue.

Les études d'administration à dose unique et à doses répétées du produit non radiomarqué chez le singe cynomolgus n'ont pas mis en évidence d'autre risque que la carence attendue en lymphocytes B, résultant de l'utilisation d'ibritumomab tiuxétan seul ou associé au rituximab. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée.

Aucune étude du potentiel mutagène et cancérigène de Zevalin n'a été menée. En raison de l'exposition aux radiations ionisantes émises par le radiomarqueur, un risque d'effet mutagène et cancérigène doit être pris en compte.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Flacon d'ibritumomab tiuxétan :*

Chlorure de sodium  
Eau pour préparations injectables

*Flacon d'acétate de sodium :*

Acétate de sodium  
Eau pour préparations injectables

*Flacon de solution tampon :*

Phosphate disodique dodécahydraté  
Solution d'albumine humaine  
Acide chlorhydrique dilué (pour l'ajustement du pH)  
Acide pentétique  
Chlorure de potassium  
Phosphate monopotassique  
Chlorure de sodium  
Hydroxyde de sodium  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Zevalin et les dispositifs de perfusion.

### **6.3 Durée de conservation**

66 mois.

Il est recommandé d'utiliser la solution immédiatement après le radiomarquage. Sa stabilité physico-chimique pendant 8 heures entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière a été démontrée.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans le conditionnement primaire à l'abri de la lumière.

La conservation des radiopharmaceutiques doit être effectuée dans des conditions satisfaisant aux réglementations nationales relatives aux matériaux radioactifs.

Pour les conditions de conservation du médicament radiomarqué, voir rubrique 6.3

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Zevalin se présente sous forme d'une trousse pour la préparation de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 (<sup>90</sup>Y).

Zevalin contient 1 unité de chacun des flacons suivants :

*Flacon d'ibritumomab tiuxétan* : flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutylé recouvert de Téflon, et contenant 2 ml de solution.

*Flacon d'acétate de sodium* : flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutylé recouvert de Téflon) et contenant 2 ml de solution.

*Flacon de solution tampon* : flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutylé recouvert de Téflon) et contenant 10 ml de solution.

*Flacon de réaction* : flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutylé recouvert de Téflon).

Contenu d'une trousse.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

### Mise en garde générale

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par du personnel autorisé dans un service clinique agréé. Leur réception, leur conservation leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations en vigueur et/ou à la possession des licences appropriées délivrées par les autorités officielles compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Il convient de respecter les précautions d'asepsie appropriées.

Les composants de la trousse ne sont destinés qu'à la préparation de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 et ne doivent pas être administrés directement au patient sans avoir effectué d'abord la procédure de préparation.

Pour les instructions concernant la préparation extemporanée du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Si à tout moment pendant la préparation de ce médicament, l'intégrité des flacons est compromise, le médicament ne doit pas être utilisé.

L'administration doit être effectuée de façon à minimiser le risque de contamination du médicament et l'irradiation des opérateurs. Une protection appropriée est obligatoire.

Avant la préparation extemporanée, le contenu de la trousse n'est pas radioactif. Cependant, après l'ajout de l'yttrium-90, les mesures de protection appropriées de la préparation finale doivent être maintenues.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Le matériel contaminé doit être éliminé comme un déchet radioactif, conformément à la procédure validée.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/03/264/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 16 janvier 2004.  
Date de dernier renouvellement : 16 janvier 2009

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

## **11. DOSIMÉTRIE**

L'yttrium-90 est un émetteur de particules bêta de haute énergie, avec une demi-vie physique de 64,1 heures (2,67 jours). Le produit de la dégradation radioactive est le zirconium-90, un élément stable. Le parcours des particules bêta libérées par l'yttrium-90 ( $\chi_{90}$ ) dans les tissus est de 5 mm.

Des analyses des estimations de la dose d'irradiation absorbée ont été réalisées en utilisant l'imagerie quantitative fournie par l'émetteur gamma ( $^{111}\text{In}$ ]-Zevalin), des échantillons de sang et le logiciel MIRDOSE3. La dose de  $^{111}\text{In}$ ]-Zevalin permettant l'imagerie a toujours été administrée immédiatement après une perfusion de 250 mg/m<sup>2</sup> de rituximab, destinée à éliminer les cellules périphériques CD20+ et à optimiser la biodistribution. Après l'administration de  $^{111}\text{In}$ ]-Zevalin, des tomодensitométries du corps entier ont été effectuées jusqu'à huit reprises afin d'acquérir des images antérieures et postérieures. Les échantillons sanguins, utilisés pour déterminer le temps de résidence dans la moelle osseuse, ont été prélevés jusqu'à huit fois.

À partir des études dosimétriques du  $^{111}\text{In}$ ]-Zevalin, les estimations de la dose d'irradiation des différents organes après l'administration de  $^{90}\text{Y}$ ]-Zevalin à des activités de 15 MBq/kg et de 11 MBq/kg ont été calculées en utilisant les formules de la *Medical Internal Radiation Dosimetry* (MIRD) (Tableau 3). Les estimations de la dose irradiante absorbée par les organes sains ont été nettement inférieures aux limites supérieures de sécurité admises. Les résultats dosimétriques chez les différents patients n'ont pas permis de prévoir la toxicité du  $^{90}\text{Y}$ ]-Zevalin.

**Tableau 3**  
**Estimations des doses irradiantes absorbées après l'administration de [<sup>90</sup>Y]-Zevalin**

Organe	[ <sup>90</sup> Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Médiane	Extrêmes
Rate <sup>1</sup>	9,4	1,8 -20,0
Foie <sup>1</sup>	4,8	2,9 - 8,1
Paroi inférieure du gros intestin <sup>1</sup>	4,7	3,1 – 8,2
Paroi supérieure du gros intestin <sup>1</sup>	3,6	2,0 – 6,7
Paroi cardiaque <sup>1</sup>	2,9	1,5 - 3,2
Poumons <sup>1</sup>	2,0	1,2 - 3,4
Testicules <sup>1</sup>	1,5	1,0 – 4,3
Intestin grêle <sup>1</sup>	1,4	0,8 – 2,1
Moelle hématopoïétique <sup>2</sup>	1,3	0,6 - 1,8
Paroi de la vessie <sup>3</sup>	0,9	0,7 - 1,3
Surfaces osseuses <sup>2</sup>	0,9	0,5 - 1,2
Ovaires <sup>3</sup>	0,4	0,3 - 0,5
Utérus <sup>3</sup>	0,4	0,3 - 0,5
Surrénales <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Cerveau <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Seins <sup>3</sup>	0,3	0,2- 0,5
Paroi de la vésicule biliaire <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Muscle <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Pancréas <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Peau <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Estomac <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Thymus <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Thyroïde <sup>3</sup>	0,3	0,2 - 0,5
Reins <sup>1</sup>	0,1	0,0 - 0,3
Corps entier <sup>3</sup>	0,5	0,4 - 0,7

<sup>1</sup> Zone d'intérêt de l'organe

<sup>2</sup> Zone d'intérêt du sacrum

<sup>3</sup> Zone d'intérêt du corps entier

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Veillez lire attentivement toutes les instructions avant de commencer la procédure de préparation.

Veillez appliquer les techniques d'asepsie appropriées et respecter les précautions lors de la manipulation d'agents radioactifs.

Des gants imperméables doivent être utilisés pour la préparation et pendant la détermination de la pureté radiochimique du [<sup>90</sup>Y]-Zevalin radiomarqué.

Des mesures de protection contre les rayonnements ionisants doivent être prises conformément aux réglementations locales en vigueur, l'administration d'agents radiopharmaceutiques générant des risques pour d'autres personnes par irradiation externe ou contamination par des éclaboussures d'urine, de vomissements, etc..

### Caractéristiques de l'yttrium-90

- Les caractéristiques minimales suivantes de l'yttrium-90 sont recommandées :

Concentration radioactive au moment de l'utilisation	1,67 à 3,34 GBq/ml
Activité extractible totale à délivrer au moment de l'utilisation	≥ 1,48 GBq, correspondant à 0,44 à 0,89 ml de solution d'yttrium-90
Concentration en HCl	0,035 – 0,045 M
Identification du chlorure	Positive
Identification radionucléidique de l'yttrium	Positive
Pureté radiochimique de la solution de chlorure d'yttrium-90	≥ 95% d'ions yttrium-90 libres
Endotoxines bactériennes	≤ 150 UE/ml
Stérilité	Absence de croissance
Pureté radionucléidique Teneur en strontium-90	≤ 0,74 MBq strontium-90 / 37 GBq yttrium-90
Impuretés métalliques Somme des métaux*	≤ 50 ppm
Métaux individuels *	≤ 10 ppm chacun

\* Les métaux sont recherchés spécifiquement en fonction du procédé de fabrication. Le contrôle des métaux peut être fait soit durant la validation du procédé soit lors de la libération.

- Autres examens susceptibles d'être requis pour l'évaluation de la conformité :

Impuretés spécifiques du procédé Carbone organique total (par ex. chélateurs organiques)	Inférieur à la limite de quantification*
Résidus du procédé (par ex., ammoniacque, nitrate)	Inférieurs à la limite de quantification*
Total des impuretés alpha	Inférieur à la limite de quantification*
Total des autres impuretés bêta (non-strontium-90)	Inférieur à la limite de quantification*

Total des impuretés gamma

Inférieur à la limite de quantification\*

\* À inclure comme test de libération ou lors de la validation du procédé de fabrication si la valeur est supérieure à la limite de quantification.

### **Instructions pour le radiomarquage de Zevalin par l'yttrium-90 :**

Du chlorure d'yttrium-90 stérile, apyrogène, de la qualité spécifiée ci-dessus doit être utilisé pour la préparation du [<sup>90</sup>Y]-Zevalin.

Avant le radiomarquage, ramener la trousse Zevalin conservée au réfrigérateur à la température ambiante (25°C).

Nettoyer le bouchon en caoutchouc de tous les flacons de la trousse ne contenant pas de produit radioactif et celui du flacon de chlorure d'yttrium-90 avec un tampon imbibé d'alcool approprié et les laisser sécher à l'air.

Placer le flacon de réaction ne contenant pas de produit radioactif dans un dispositif protégé (plastique gainé de plomb).

#### *Étape 1 : Transférer la solution d'acétate de sodium dans le flacon de réaction*

À l'aide d'une seringue stérile de 1 ml, transférer la solution d'acétate de sodium dans le flacon à réaction. Le volume de solution d'acétate de sodium ajouté équivaut à 1,2 fois le volume de chlorure d'yttrium-90 transféré à l'étape 2.

#### *Étape 2 : Transférer le chlorure d'yttrium-90 dans le flacon de réaction*

À l'aide d'une seringue stérile de 1 ml, transférer aseptiquement 1 500 MBq de chlorure d'yttrium-90 dans le flacon de réaction contenant la solution d'acétate de sodium transférée à l'étape 1. Bien mélanger en recouvrant la totalité de la surface interne du flacon de réaction. Mélanger en retournant ou en faisant rouler le conteneur, en évitant de faire apparaître de la mousse ou d'agiter la solution.

#### *Étape 3 : Transférer la solution d'ibritumomab tiuxétan dans le flacon de réaction*

À l'aide d'une seringue stérile de 2 à 3 ml, transférer 1,3 ml de solution d'ibritumomab tiuxétan dans le flacon de réaction. Bien mélanger en recouvrant la totalité de la surface interne du flacon de réaction. Mélanger en retournant ou en faisant rouler le conteneur, en évitant de faire apparaître de la mousse ou d'agiter la solution.

Laisser incuber la solution de chlorure d'yttrium-90/acétate de sodium/ibritumomab tiuxétan à température ambiante pendant 5 minutes. Un temps de marquage supérieur à six minutes ou inférieur à quatre minutes entraînerait une incorporation inadéquate du radio-isotope.

#### *Étape 4 : Ajouter la solution tampon dans le flacon de réaction*

À l'aide d'une seringue de 10 ml munie d'une aiguille de gros calibre (18-20 G), prélever une quantité de solution tampon permettant d'obtenir un volume combiné total de 10 ml.

Une fois les 5 minutes d'incubation terminées, prélever dans le flacon de réaction un volume d'air égal au volume de solution tampon à ajouter afin de normaliser la pression et, immédiatement après cela, ajouter doucement la solution tampon en la faisant couler le long d'une face du flacon de réaction afin de mettre fin au marquage. Ne pas faire mousser, secouer ou agiter le mélange.

#### *Étape 5 : Détermination de la pureté radiochimique du flacon de réaction contenant [<sup>90</sup>Y]-Zevalin*

La pureté radiochimique de la préparation radiomarquée se définit comme l'incorporation d'au moins 95% d'yttrium-90 dans l'anticorps monoclonal.

Avant l'administration de [<sup>90</sup>Y]-Zevalin, vérifier la pureté radiochimique de l'isotope radioactif de la façon indiquée ci-dessous :

Attention : la dose administrée au patient ne doit pas dépasser 1 200 MBq.

#### Instructions pour la détermination de la pureté radiochimique (en pourcentage)

La mesure de la radio-incorporation contrôlant la pureté radiochimique est réalisée par chromatographie instantanée sur couche mince (CCM) et doit être effectuée selon la procédure suivante :

*Matériel requis non fourni dans la trousse Zevalin :*

- Chambre de développement pour chromatographie
- Phase mobile : solution de chlorure de sodium à 0,9% (9 mg/ml), sans agent bactériostatique
- Bandes de CCM (par exemple, bandes de chromatographie TEC-Control pour CCM, Biodex, Shirley, New York, USA, réf. n° 150-772, ou équivalent, dimensions : environ 0,5-1 cm x 6 cm)
- Flacons pour scintillation
- Cocktail de liquide de scintillation (par exemple, Ultima Gold, n° catalogue 6013329, Packard Instruments, États-Unis, ou équivalent).

#### Procédure de dosage :

1) Verser environ 0,8 ml de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) dans la chambre de développement, en veillant à ce que le liquide n'atteigne pas le repère d'origine de la bande de CCM, situé à 1,4 cm.

2) À l'aide d'une seringue à insuline de 1 ml, munie d'une aiguille de calibre 25 à 26 G, déposer une goutte suspendue (7-10 µl) de [<sup>90</sup>Y]-Zevalin sur l'origine de la bande de CCM. Préparer une bande à la fois et analyser trois bandes de CCM. Il peut s'avérer nécessaire de procéder à une dilution (au 1/100ème) avant d'appliquer la solution de [<sup>90</sup>Y]-Zevalin sur les bandes de CCM.

3) Placer la bande de CCM dans la chambre de développement et laisser le front de solvant migrer au-delà du repère des 5,4 cm.

4) Retirer la bande de CCM et la couper en deux moitiés au niveau du trait de coupe situé à 3,5 cm. Placer chaque moitié dans des flacons à scintillations différents et y ajouter 5 ml de cocktail LSC (par exemple, Ultima Gold, n° catalogue 6013329, Packard Instruments, États-Unis, ou équivalent). Analyser chaque flacon dans un compteur bêta ou un compteur approprié pendant une minute (CPM), noter les nombres nets obtenus, corrigés pour tenir compte du bruit de fond.

5). Calculer la pureté radiochimique (PRC) moyenne à l'aide de la formule suivante :

$$6) \text{ PRC moyenne en \%} = \frac{\text{CPM net (moitié inférieure)} \times 100}{\text{CPM net (moitié supérieure)} + \text{CPM net (moitié inférieure)}}$$

7) Si la pureté radiochimique moyenne est inférieure à 95%, la préparation ne doit pas être administrée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DU/DES PRINCIPE(S) ACTIF(S)  
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DU/DES PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) du (des) principe(s) actif(s) d'origine biologique

Biogen IDEC, Inc.  
14 Cambridge Center  
Cambridge, MA 02142  
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 1.1 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zevalin 1,6 mg/ml, trousse pour préparations radiopharmaceutiques pour perfusion  
Ibritumomab tiuxétan [<sup>90</sup>Y]

### 2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon contient 3,2 mg d'ibritumomab tiuxétan\* à diluer dans 2 ml de solution (1,6 mg par ml).

\*anticorps monoclonal IgG<sub>1</sub> recombinant d'origine murine produit par la technologie de l'ADN dans une lignée de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) et conjugué au chélateur MX-DTPA.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

*Flacon d'ibritumomab tiuxétan :*

Chlorure de sodium  
Eau pour préparations injectables

*Flacon d'acétate de sodium :*

Acétate de sodium  
Eau pour préparations injectables

*Flacon de solution tampon :*

Solution d'albumine humaine  
Chlorure de sodium  
Phosphate disodique dodécahydraté  
Hydroxyde de sodium  
Phosphate monopotassique  
Chlorure de potassium  
Acide pentétique  
Acide chlorhydrique dilué  
Eau pour préparations injectables

Se reporter à la notice pour plus d'informations.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Trousse pour préparations radiopharmaceutiques pour perfusion.

Un flacon d'ibritumomab tiuxétan.

2 ml de solution d'acétate de sodium

10 ml de solution tampon

Flacon de réaction vide (10 ml)

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne doit être administré que par un personnel autorisé.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement après le radiomarquage. Sa stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 8 heures à 2°C - 8°C à l'abri de la lumière.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans le conditionnement d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Le matériel contaminé doit être éliminé comme un déchet radioactif, conformément à la procédure validée.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/03/264/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON DE SOLUTION D'IBRITUMOMAB TIUXETAN**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Zevalin 1,6 mg/ml, trousse pour préparations radiopharmaceutiques  
Solution d'ibritumomab tiuxétan  
Perfusion intraveineuse, après préparation.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3,2 mg/2 ml

**6. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON DE SOLUTION D'ACÉTATE DE SODIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Zevalin 1,6 mg/ml, trousse pour préparations radiopharmaceutiques  
Solution d'acétate de sodium  
Perfusion intraveineuse, après préparation.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2 ml

**6. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON DE SOLUTION TAMPON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Zevalin 1,6 mg/ml, trousse pour préparations radiopharmaceutiques  
Solution tampon  
Perfusion intraveineuse, après préparation.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

10 ml

**6. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON DE RÉACTION**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Zevalin 1,6 mg/ml, trousse pour préparations radiopharmaceutiques  
Flacon de réaction  
Perfusion intraveineuse, après préparation.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

Vide

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### **Zevalin 1,6 mg/ml, trousse pour préparations radiopharmaceutiques pour perfusion Ibritumomab tiuxétan [<sup>90</sup>Y]**

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant que ce médicament vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que Zevalin et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Zevalin
3. Comment utiliser Zevalin
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zevalin
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Zevalin et dans quel cas est-il utilisé ?**

Ce médicament est un produit radiopharmaceutique à usage thérapeutique uniquement.

Zevalin est une trousse pour la préparation de la substance active ibritumomab tiuxétan [<sup>90</sup>Y], un anticorps monoclonal marqué par la substance radioactive yttrium-90 (<sup>90</sup>Y). Zevalin se lie à une protéine (CD20) à la surface de certains globules blancs (cellules B) et les détruit par irradiation.

Zevalin est utilisé pour traiter les patients atteints de sous-groupes spécifiques de lymphomes non hodgkiniens à cellules B (LNH des cellules B CD20+ transformé ou indolent), dans le cas où un traitement antérieur au rituximab, un autre anticorps monoclonal, n'a pas fonctionné, ou a cessé de fonctionner (maladie réfractaire ou en rechute).

Zevalin est aussi utilisé chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire précédemment non traités. Il est utilisé comme traitement de **consolidation** afin d'améliorer la réduction du nombre de cellules du lymphome (rémission) obtenue grâce au traitement de chimiothérapie initial.

L'administration de Zevalin implique une exposition à de faibles doses de radioactivité. Votre médecin et le spécialiste en médecine nucléaire ont jugé que le bénéfice clinique que vous obtiendrez du traitement avec le produit radiopharmaceutique est supérieur au risque dû aux rayonnements.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Zevalin ?**

##### **Zevalin ne doit jamais vous être administré :**

- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'un des composants suivants :
  - l'ibritumomab tiuxétan, le chlorure d'yttrium ou l'un des autres composants de Zevalin (mentionnés dans la rubrique 6 « Que contient Zevalin »).
  - le rituximab ou toute autre protéine d'origine murine.
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez (voir également la rubrique « Grossesse et allaitement »).

### **Faites attention avec Zevalin :**

Dans les cas suivants, l'utilisation de Zevalin n'est pas recommandée car son efficacité et sa sécurité n'ont pas été établies :

- **si plus de 25%** de votre moelle osseuse contiennent des cellules malignes anormales,
- **si vous avez été préalablement soumis(e) à une irradiation externe** (une forme de radiothérapie) impliquant plus de 25% de votre moelle osseuse,
- **si vous recevez Zevalin en traitement unique et que le nombre de vos plaquettes est inférieur à 100 000/mm<sup>3</sup>,**
- **si le nombre de vos plaquettes est inférieur à 150 000/mm<sup>3</sup> après une chimiothérapie,**
- **si le nombre de vos globules blancs est inférieur à 1 500/mm<sup>3</sup>,**
- **si vous avez bénéficié d'une greffe de moelle osseuse ou avez reçu des cellules souches.**

**Si vous avez été traité(e) avec d'autres protéines** (en particulier dérivées de la souris) avant le traitement par Zevalin, il se peut que vous soyez plus susceptible d'avoir une réaction allergique. Par conséquent, vous devrez peut-être subir des tests pour rechercher des anticorps spécifiques. En outre, l'utilisation de Zevalin est déconseillée chez les patients présentant un lymphome non hodgkinien impliquant le cerveau et/ou la moelle épinière, ces patients n'ayant pas été inclus dans les études cliniques.

### **Enfants**

Il est déconseillé d'utiliser Zevalin chez les enfants âgés de moins de 18 ans, étant donné que la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies pour ces patients.

### **Patients âgés**

Peu de données sont disponibles sur les patients âgés (65 ans et plus). De manière générale, aucune différence n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes en termes de sécurité ou d'efficacité.

### **Autres médicaments et Zevalin**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez ou avez récemment utilisé tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

En particulier, votre médecin devra interrompre le traitement par les facteurs de croissance, comme le filgrastim, pendant une période de trois semaines avant l'administration de Zevalin, et pendant deux semaines après l'administration de Zevalin.

Si l'on vous donne Zevalin moins de 4 mois après une chimiothérapie contenant la substance active fludarabine, il se peut que vous ayez un risque plus élevé de présenter un nombre réduit de globules blancs.

Veillez informer votre médecin que l'on vous a administré Zevalin si vous devez vous faire vacciner après avoir reçu Zevalin.

### **Grossesse et allaitement**

Zevalin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Votre médecin réalisera des tests afin d'exclure toute grossesse avant de commencer le traitement. Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent utiliser un moyen fiable de contraception pendant le traitement, puis pendant l'année qui suit l'arrêt de celui-ci.

Il existe un risque potentiel que les radiations ionisantes endommagent vos ovaires ou vos testicules. Demandez à votre médecin si ce risque peut vous concerner en particulier si vous envisagez d'avoir des enfants.

Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant 12 mois après l'arrêt du traitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Zevalin peut affecter votre aptitude à conduire et à utiliser des machines en raison de la survenue de sensations vertigineuses, qui sont un effet indésirable fréquent. Veillez être prudent(e) avant d'être certain(e) que vous n'êtes pas affecté(e).

### **Zevalin contient du sodium**

Ce médicament contient jusqu'à 28 mg de sodium par dose, en fonction de la concentration radioactive. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

### **3. Comment utiliser Zevalin ?**

Il existe des lois strictes concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des produits radiopharmaceutiques. Zevalin ne sera utilisé que dans des zones spéciales contrôlées. Ce médicament ne sera manipulé et ne vous sera administré que par des personnes formées et qualifiées pour l'utiliser en toute sécurité. Ces personnes prendront des précautions particulières pour l'utilisation sûre de ce produit et vous tiendront informé(e) de leurs actions.

La posologie de Zevalin dépend de votre poids, du nombre de vos plaquettes sanguines et de l'indication de Zevalin. La dose maximale ne doit pas dépasser 1 200 MBq (« mégabecquerel », unité utilisée pour mesurer la radioactivité).

Zevalin est utilisé avec un autre médicament contenant la substance active rituximab.

On vous administrera 3 perfusions au total, au cours de deux visites à l'hôpital, espacées de 7 à 9 jours.

- Le jour 1, vous recevrez une perfusion de rituximab
- Le jour 7, 8 ou 9, vous recevrez une perfusion de rituximab, suivi d'une perfusion de Zevalin peu après (dans les 4 heures suivantes).

#### **La dose recommandée est de :**

*Pour le traitement de consolidation chez les patients présentant un lymphome folliculaire*

- La posologie habituelle est de 15 MBq/kg de poids corporel.

*Pour le traitement des patients présentant un lymphome non hodgkinien en rechute ou réfractaire ne répondant pas au rituximab*

- La posologie habituelle est de 11 ou 15 MBq par kg de poids corporel, en fonction du nombre de plaquettes sanguines.

#### **Préparation de Zevalin**

Zevalin n'est pas utilisé directement mais doit être d'abord préparé par votre professionnel de santé. La trousse permet d'assembler l'anticorps ibritumomab tiuxétan et l'isotope radioactif <sup>90</sup>Y (radiomarquant).

#### **Administration de Zevalin**

Zevalin est administré par perfusion intraveineuse durant environ 10 minutes.

#### **Après la perfusion de Zevalin**

La quantité de radioactivité à laquelle vous serez exposé(e) due à Zevalin est plus faible que pour une radiothérapie. La majeure partie de la radioactivité disparaîtra progressivement au sein de votre organisme, mais une petite fraction sera éliminée par voie urinaire. C'est pourquoi, pendant une semaine après avoir reçu la perfusion de Zevalin, vous devrez vous laver soigneusement les mains après avoir uriné.

Après le traitement, votre médecin effectuera régulièrement des analyses de sang afin de vérifier vos taux de plaquettes et de globules blancs. Ceux-ci diminuent généralement environ 2 mois après le début du traitement.

Si votre médecin prévoit de vous traiter avec d'autres anticorps après le traitement par Zevalin, vous devrez subir des tests pour rechercher des anticorps spécifiques. Votre médecin vous dira si cela vous concerne.

### Si vous avez reçu plus de Zevalin que vous n'auriez dû

Votre médecin vous soignera si nécessaire si vous présentez des symptômes particuliers. Cela pourra inclure l'interruption du traitement par Zevalin et du traitement par facteurs de croissance, ou par vos propres cellules souches.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, Zevalin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous remarquez l'un quelconque des symptômes suivants :

- **infection** : fièvre, frissons
- **empoisonnement du sang (sepsis)** : fièvre et frissons, modifications de l'état mental, accélération de la respiration, accélération du rythme cardiaque, réduction du volume des urines, baisse de pression artérielle, état de choc, problèmes de saignement ou de coagulation
- **infection des poumons (pneumonie)** : difficultés à respirer
- **faible nombre de cellules sanguines**, bleus inhabituels, saignements plus importants que d'habitude après une blessure, fièvre, ou si vous vous sentez anormalement fatigué ou essoufflé
- **réactions muqueuses graves**, pouvant survenir quelques jours ou mois après l'administration de Zevalin et/ou de rituximab. Votre médecin interrompra immédiatement le traitement.
- **extravasation** (fuite de la perfusion dans les tissus environnants) : douleur, sensation de brûlure, de piqûre, ou autre réaction au site de perfusion pendant l'administration. Votre médecin interrompra immédiatement le traitement et le recommencera dans une autre veine.
- **réactions allergiques (hypersensibilité)/réactions à la perfusion** : les symptômes d'une réaction allergique/d'une réaction à la perfusion peuvent être des réactions cutanées, des difficultés respiratoires, un gonflement, des démangeaisons, des rougeurs, des frissons, des vertiges (signe potentiel d'une faible pression sanguine). Selon le type et la gravité de la réaction, votre médecin décidera éventuellement d'interrompre immédiatement le traitement.

Les effets indésirables marqués d'un astérisque (\*) ont eu une issue fatale dans certains cas, soit lors d'études cliniques, soit pendant la commercialisation du produit.

Les effets indésirables marqués de deux astérisques (\*\*) ont en outre été observés lors de traitements de consolidation.

Effets indésirables **très fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- diminution du nombre de plaquettes sanguines, de globules blancs et rouges (*thrombocytopénie, leucocytopénie, neutropénie, anémie*)\*
- sensation d'indigestion (*nausées*)
- faiblesse, fièvre, frissons
- infection\*
- fatigue\*\*
- petites taches rouges, de la taille d'une tête d'épingle, sous la peau (*pétéchies*)\*\*

Effets indésirables **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- empoisonnement du sang (*sepsis*)\*, infection des poumons (*pneumonie*)\*, infection des voies urinaires, infections fongiques dans la bouche, comme une candidose buccale
- autres cancers liés au sang (*syndrome myélodysplasique (SMD)/leucémie aiguë myéloïde (LAM)*)\*, \*\*, douleur tumorale
- fièvre avec diminution du nombre de globules blancs spécifiques (*neutropénie fébrile*), diminution du nombre de tous les cellules sanguines (*pancytopénie*)\*, diminution du nombre de lymphocytes (*lymphocytopénie*)
- réactions allergiques (*hypersensibilité*)
- perte sévère de l'appétit (*anorexie*)
- sentiment d'anxiété, troubles du sommeil (*insomnie*)
- vertiges, maux de tête

- saignements dus à la diminution du nombre de plaquettes sanguines\*
- toux, écoulement nasal
- vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, indigestion, irritation de la gorge, constipation
- rash cutané, démangeaisons (*prurit*)
- douleurs articulaires (*arthralgie*), muscles douloureux (*myalgie*), douleurs dorsales, douleur dans la nuque
- douleur, symptômes grippaux, sentiment général de malaise, gonflement provoqué par l'accumulation de liquide dans les bras, les jambes et les autres tissus (*œdème périphérique*), augmentation de la transpiration
- pression sanguine élevée (*hypertension*)\*\*
- pression sanguine basse (*hypotension*)\*\*
- absence de menstruations (*aménorrhée*)\*\*

Effets indésirables **peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- accélération du rythme cardiaque (*tachycardie*)

Effets indésirables **rare**s (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- tumeur bénigne du cerveau (*méningiome*),
- hémorragie dans la tête provoquée par la diminution du nombre de plaquettes sanguines\*,

**Effets indésirables pour lesquels la fréquence est indéterminée :**

- réaction de la peau et des membranes muqueuses (y compris *syndrome de Stevens–Johnson*)\*
- fuite de la perfusion dans les tissus environnants (*extravasation*), provoquant une inflammation de la peau (*dermatite au site de perfusion*) et la faisant se peeler (*desquamation au site de perfusion*), ou des ulcères au site de perfusion
- lésion des tissus entourant les tumeurs du système lymphatique, et complications liées au gonflement de ces tumeurs

### **Déclaration des effets indésirables**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament

## **5. Comment conserver Zevalin**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte.

Ce médicament sera stocké par un professionnel de la santé.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans le conditionnement primaire à l'abri de la lumière.

La conservation doit être effectuée dans des conditions satisfaisant aux réglementations nationales concernant les matériaux radioactifs.

Il est recommandé d'utiliser la solution immédiatement après le radiomarquage. Sa stabilité a été démontrée pendant 8 heures entre 2°C et 8°C et à l'abri de la lumière.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Zevalin

- La substance active est l'ibritumomab tiuxétan. Chaque flacon contient 3,2 mg d'ibritumomab tiuxétan dans 2 ml de solution (1,6 mg par ml).
- Les autres composants sont :
  - *flacon d'ibritumomab tiuxétan* : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables
  - *flacon d'acétate de sodium* : acétate de sodium, eau pour préparations injectables
  - *flacon de solution tampon* : solution d'albumine humaine, chlorure de sodium, phosphate disodique dodécahydraté, hydroxyde de sodium, phosphate monopotassique, chlorure de potassium, acide pentétique, acide chlorhydrique (dilué) pour l'ajustement du pH, eau pour préparations injectables

Après radiomarquage, la formulation finale contient 2,08 mg d'ibritumomab tiuxétan [<sup>90</sup>Y] dans un volume de 10 ml.

### Qu'est-ce que Zevalin et contenu de l'emballage extérieur

Zevalin est une trousse pour préparation radiopharmaceutique pour perfusion, contenant :

- un flacon en verre d'ibritumomab tiuxétan, avec 2 ml de solution claire, incolore.
- un flacon en verre d'acétate de sodium, avec 2 ml de solution claire, incolore.
- un flacon en verre de solution tampon, avec 10 ml de solution claire, de couleur jaune à ambre.
- un flacon en verre pour la réaction (vide)

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

### Fabricant

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

### La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

### Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.