

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**ZEVALIN<sup>MD</sup>**

Ibritumomab tiuxétan

Solution stérile, 3,2 mg (1,6 mg/mL), flacon à usage unique, pour perfusion intraveineuse

Trousse pour la préparation de l' ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y)

Trousse radiopharmaceutique thérapeutique

**Auro Pharma inc.**

3700 Steeles Avenue West, Bureau n° 402  
Woodbridge (Ontario) L4L 8K8,  
Canada

Date d'approbation initiale :  
10 mai 2005

Date de révision :  
17 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271107

<sup>MD</sup> Zevalin est une marque déposée d'Acrotech Biopharma Inc., utilisée sous licence par Auro Pharma Inc.

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration.....	6
4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation .....	8
4.8 Dosimétrie des rayonnements.....	12
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>13</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>14</b>
6.1 Caractéristiques physiques.....	15
6.2 Irradiation externe .....	15
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>16</b>
7.1 Populations particulières .....	20
7.1.1 Femmes enceintes .....	20
7.1.2 Allaitement.....	20
7.1.3 Pédiatrie .....	20
7.1.4 Personnes âgées .....	20
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>21</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	21
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	21
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	26
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : Données hématologiques, de chimie clinique et autres données quantitatives .....	26
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	27
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>28</b>
9.4 Interactions médicament-médicament .....	28
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>28</b>
10.1 Mode d'action .....	28
10.2 Pharmacodynamie .....	29
10.3 Pharmacocinétique .....	29
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT</b> .....	<b>30</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b> .....	<b>31</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>32</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>32</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>32</b>
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	32
14.2 Résultats de l'étude.....	34

14.4 Immunogénicité.....	35
<b>15 MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>36</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>36</b>
<b>RENSEIGNEMENTS MÉDICAUX DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>37</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

ZEVALIN<sup>MD</sup> [trousse pour la préparation de la solution injectable d'ibritumomab tiuxétan à base d'yttrium (<sup>90</sup>Y), dans le cadre du schéma thérapeutique de Zevalin, est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B récidivant ou réfractaire de bas grade, CD20 positif, y compris les patients atteints d'un lymphome folliculaire non hodgkinien réfractaire au rituximab.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du schéma thérapeutique par Zevalin n'ont pas été établies chez les enfants.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et ceux âgés de moins de 65 ans, mais on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Zevalin (ibritumomab tiuxétan) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue de type I ou des réactions anaphylactiques aux protéines murines ou à l'un des composants du schéma thérapeutique de Zevalin, y compris le chlorure d'yttrium (<sup>90</sup>Y), le rituximab, l'ingrédient non médicinal ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#). Zevalin est également contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par les professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait au recours à des substances réglementées radioactives chez l'homme.
- Réactions mortelles à la perfusion de rituximab : Des décès sont survenus dans les 24 heures suivant la perfusion de rituximab, un élément essentiel du schéma thérapeutique par Zevalin. Environ 80 % des réactions mortelles à la perfusion sont survenues en association avec la première perfusion de rituximab. Ces décès ont été associés à un complexe de symptômes de réaction à la perfusion comprenant l'hypoxie, les infiltrats pulmonaires, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'infarctus du myocarde, la fibrillation ventriculaire ou le choc cardiogénique. Les

patients qui développent des réactions graves à la perfusion doivent recevoir des perfusions de rituximab et d'yttrium (<sup>90</sup>Y) d'ibritumomab tiuxétan et recevoir un traitement médical (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- Cytopénies prolongées et graves : L'administration d'ibritumomab tiuxétan par Yttrium (<sup>90</sup>Y) peut entraîner des cytopénies graves et prolongées, surtout lorsqu'il est administré après une radiothérapie antérieure ou plusieurs chimiothérapies. Le risque de toxicité hématologique peut être accru lorsque Zevalin est administré peu de temps (< 4 mois) après un traitement antérieur par des schémas à base de fludarabine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Le schéma thérapeutique de Zevalin ne doit pas être administré aux patients présentant une atteinte médullaire du lymphome ≥ 25 % ou une altération de la réserve de moelle osseuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- Réactions mucocutanées graves : Des réactions mucocutanées graves, dont certaines ont entraîné la mort, ont été signalées en association avec le schéma thérapeutique par Zevalin, qui comprend le rituximab et l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y). Les patients qui développent une réaction mucocutanée grave doivent recevoir des perfusions d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) et recevoir un traitement médical (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- Posologie : La dose prescrite, mesurée et administrée d'yttrium (<sup>90</sup>Y) d'ibritumomab tiuxétan ne doit pas dépasser la dose maximale absolue autorisée de 32,0 mCi (1 200 MBq) (voir [4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Ne donnez pas d'yttrium (<sup>90</sup>Y) de tiuxétan ibritumomab à des patients dont la numération plaquettaire est < 100 000/mm<sup>3</sup> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### Prémédication

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir. Une prémédication, composée d'acétaminophène et de diphenhydramine, doit être envisagée avant chaque perfusion de rituximab (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) ne doit pas être utilisé en l'absence de rituximab avant l'administration.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Dose recommandée

Le traitement par Zevalin (ibritumomab tiuxétan) est administré en deux étapes :

L'étape 1 est une perfusion intraveineuse unique de 250 mg/m<sup>2</sup> de rituximab (non comprise dans la trousse de Zevalin).

L'étape 2 suit l'étape 1 de 7- 9 jours et consiste en une deuxième perfusion de 250 mg/m<sup>2</sup> de rituximab peu de temps (dans les 4 heures) avant 0,4 mCi/kg (14,8 MBq/kg) d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) administré en une perfusion intraveineuse de dix minutes.

La dose prescrite, mesurée et administrée d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) ne doit pas dépasser la dose maximale absolue autorisée de 32,0 mCi (1 200 MBq), peu importe le poids corporel du patient.

### **Modification posologique**

#### **Patients atteints d'une thrombocytopénie légère**

La dose d'ibritumomab tiuxétan de l'yttrium (<sup>90</sup>Y) doit être réduite à 0,3 mCi/kg (11 MBq/kg) chez les patients dont la numération plaquettaire au départ se situe entre 100 000 et 149 000 cellules/mm<sup>3</sup>.

Notez que la dose de rituximab est plus faible lorsqu'elle est utilisée dans le cadre du schéma thérapeutique par Zevalin, comparativement à la dose de rituximab lorsqu'elle est utilisée en monothérapie. N'administrez pas le rituximab par poussée intraveineuse ou bolus.

### **Population particulière**

#### **Insuffisance rénale/hépatique**

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

#### **Enfants (moins de 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### **Patients gériatriques (65 ans et plus)**

Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et ceux âgés de moins de 65 ans, mais on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées.

## **4.4 Administration**

La dose du patient doit être mesurée au moyen d'un système d'étalonnage de la radioactivité approprié avant l'administration.

Après le radiomarquage, la solution d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) doit être administrée par perfusion intraveineuse pendant 10 minutes.

La radioactivité totale dans la seringue doit être vérifiée à l'aide d'un étalonneur de dose immédiatement avant et après l'administration de tiuxétan d'ibritumomab marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) au patient. Le calibrateur de dose doit être étalonné et conforme aux normes internationales.

Avant l'administration au patient, le pourcentage de pureté radiochimique de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) préparé doit être vérifié. Si la pureté radiochimique moyenne est inférieure à 95 %, la préparation ne doit pas être administrée (voir la section [4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation](#)).

#### Étape 1 :

Première perfusion de rituximab : Le rituximab à une dose de  $250 \text{ mg/m}^2$  doit être administré par voie intraveineuse à une vitesse de perfusion initiale de  $50 \text{ mg/h}$ . Le rituximab ne doit pas être mélangé ou dilué avec d'autres médicaments. Si des événements d'hypersensibilité ou liés à la perfusion ne se produisent pas, augmenter le débit de perfusion par paliers de  $50 \text{ mg/h}$  toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de  $400 \text{ mg/h}$ . En cas d'hypersensibilité ou d'événement lié à la perfusion, la perfusion doit être temporairement ralentie ou interrompue (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La perfusion peut se poursuivre à la moitié de la vitesse précédente après l'amélioration des symptômes du patient. Se référer à la monographie de produit du rituximab pour obtenir des directives détaillées sur son utilisation.

#### Étape 2 :

L'étape 2 du schéma thérapeutique par Zevalin est amorcée de 7 à 9 jours (jours 7, 8 ou 9) après l'administration de l'étape 1.

- Deuxième perfusion de rituximab : Le rituximab à une dose de  $250 \text{ mg/m}^2$  est administré par voie intraveineuse à une vitesse de perfusion initiale de  $100 \text{ mg/h}$  ( $50 \text{ mg/h}$  si des événements liés à la perfusion ont été documentés lors de la première administration de rituximab) et augmentés par paliers de  $100 \text{ mg/h}$  à intervalles de 30 minutes, jusqu'à un maximum de  $400 \text{ mg/h}$ , selon la tolérance.
- Injection d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) : Dans les quatre heures suivant l'achèvement de la dose de rituximab, l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) à une dose de  $0,4 \text{ mCi/kg}$  ( $15 \text{ MBq/kg}$ ) de poids corporel pour les patients ayant un nombre de plaquettes  $\geq 150\,000 \text{ cellules/mm}^3$  et  $0,3 \text{ mCi/kg}$  ( $11 \text{ MBq/kg}$ ) de poids corporel pour les patients ayant reçu une numération plaquettaire de  $100\,000$  à  $149\,000 \text{ cellules/mm}^3$ , est injecté par voie intraveineuse sur une période de dix minutes.

L'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) peut être perfusé directement en arrêtant l'écoulement à partir d'une poche de perfusion et en l'administrant directement dans la tubulure. Un filtre à membrane à faible liaison protéique de 0,2 ou 0,22 micromètre doit être placé entre la seringue et l'orifice de perfusion avant l'injection d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ). Après l'injection, la tubulure doit être rincée avec au moins 10 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Des précautions doivent être prises pour éviter l'extravasation. Une ligne intraveineuse à écoulement libre doit être établie avant l'injection d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ). Une surveillance étroite des signes d'extravasation pendant l'injection d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) est nécessaire. Si des signes ou des symptômes d'extravasation surviennent, la perfusion doit être immédiatement interrompue et redémarrée dans une autre veine.

#### 4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation

##### Généralités

- La boîte de Zevalin doit être utilisée par un spécialiste qualifié pour préparer une dose unique d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) à des fins thérapeutiques. Le fait de modifier le rapport des réactifs dans le processus de radiomarquage peut nuire aux résultats thérapeutiques et n'est pas recommandé. Zevalin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
- Lire attentivement toutes les directives et assembler tout le matériel avant de commencer la procédure de radiomarquage.
- La dose du patient doit être mesurée au moyen d'un système d'étalonnage de la radioactivité approprié immédiatement avant l'administration. Le calibrateur de dose doit être utilisé conformément aux spécifications du fabricant et au contrôle de la qualité pour la mesure de l'yttrium-90.
- Une technique aseptique appropriée et des précautions pour la manipulation des matières radioactives doivent être utilisées. Des gants imperméables doivent être utilisés pendant la préparation et la détermination de la pureté radiochimique de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ). Un blindage approprié doit être utilisé pendant le radiomarquage et l'utilisation d'un protecteur de seringue est recommandée pendant l'administration au patient. L'administration de produits radiopharmaceutiques crée des risques pour d'autres personnes en raison de radiations externes ou de contamination par des déversements d'urine, des vomissements, etc. Il faut donc prendre des précautions de protection contre les radiations conformément aux règlements locaux. Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales. Les matériaux contaminés doivent être éliminés en tant que déchets radioactifs par la voie autorisée.



- Zevalin est fourni sous forme de trousse contenant des ingrédients non radioactifs nécessaires à la production d'une dose unique de Zevalin pour le marquage à l'yttrium-90 à des fins thérapeutiques.
- La solution stérile de chlorure d'Yttrium-90 sera expédiée directement du fabricant lors de la commande de la trousse Zevalin. Le rituximab doit être commandé séparément et est offert dans les pharmacies d'hôpitaux.

Le radiomarquage de Zevalin doit être effectué conformément aux directives suivantes.

Chaque trousse Zevalin contient les composants suivants :

- Un flacon : Flacon de Zevalin.
- Un flacon : flacon de 50 mM d'acétate de sodium.
- Un flacon : flacon de tampon de formulation.
- Un flacon de réaction vide.
- Quatre étiquettes d'identification.

Matériel requis non fourni dans la boîte :

- Solution stérile de chlorure d'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ )
- Trois seringues stériles de 1-mL
- Une seringue stérile de 3-mL
- Deux seringues stériles de 10-mL avec aiguilles de calibre 18 à 20 G
- Bandes instantanées de gel de silice chromatographique à couche mince (ITLC-SG)
- Solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9 % pour solvant de chromatographie
- Appareil de comptage de la radioactivité approprié
- Chambre de développement pour la chromatographie
- Filtre à membrane, 0,22 micromètre, faible liaison aux protéines
- Flacon et protecteur de seringue

### Étape 1 : Radiomarquage et incubation

1. Du chlorure d'yttrium stérile sans pyrogène ( $^{90}\text{Y}$ ) doit être utilisé pour la préparation de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ). L'utilisation de chlorure d'yttrium de grande pureté ( $^{90}\text{Y}$ ) est requise.
2. Avant le radiomarquage, laisser le contenu de la boîte réfrigérée atteindre la température ambiante. Remarque : Le flacon de Zevalin contient une solution protéique qui peut produire des particules translucides. Ces particules seront éliminées par filtration avant l'administration.
3. Nettoyer les bouchons en caoutchouc de tous les flacons de la trousse et le flacon de chlorure d'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) avec un tampon imbibé d'alcool approprié et les laisser sécher à l'air libre.

4. Placer le flacon de réaction vide dans un écran de distribution approprié (préchauffé à température ambiante). Pour éviter l'accumulation d'une pression excessive pendant la procédure, utiliser une seringue de 10-mL pour aspirer 10 ml d'air du flacon de réaction.
5. Avant d'amorcer la réaction de radiomarquage, déterminer la quantité de chaque composant nécessaire selon les instructions ci-dessous :
  - a. Calculer le volume de chlorure d'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) qui est équivalent à 40 mCi en fonction de la concentration d'activité du stock de chlorure d'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ). Utiliser le certificat d'analyse fourni par le fabricant du chlorure d'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) pour ce calcul.
  - b. Le volume de solution d'acétate de sodium à 50 mM nécessaire est égal au volume de solution de chlorure d'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) déterminé à l'étape 5a. ci-dessus, multiplié par un facteur de 1,2 (l'acétate de sodium à 50 mM est utilisé pour ajuster le pH pour la réaction radiomarquée).
  - c. Calculer le volume de tampon de formulation nécessaire pour ramener le contenu du flacon de réaction à un volume final de 10 mL. Il s'agit du volume de tampon de formulation nécessaire pour protéger le produit étiqueté contre la radiolyse et pour mettre fin à la réaction d'étiquetage. Par exemple : Le volume de tiuxétan ibritumomab requis est de 1,3 mL. Si le volume de chlorure d'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) équivalent à 40 mCi est calculé à 0,5 mL, 0,6 mL d'acétate de sodium 50 mM (0,5 mL multiplié par un facteur de 1,2) est requis. Par conséquent, la quantité de solution tampon nécessaire est de 7,6 mL (c.-à-d.  $10\text{ mL} - 1,3\text{ mL} - 0,5\text{ mL} - 0,6\text{ mL}$ ).
6. À l'aide d'une seringue stérile de 1-mL, transférer le volume calculé de 50 mM d'acétate de sodium dans le flacon de réaction vide. Enduire toute la surface interne du flacon de réaction en le retournant délicatement ou en la roulant.
7. Transférer 40 mCi de chlorure d'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) dans le flacon de réaction à l'aide d'une seringue stérile de 1-mL. Mélanger les deux solutions et recouvrez toute la surface interne du flacon de réaction en le retournant délicatement ou en l'enroulant.
8. À l'aide d'une seringue stérile de 3-mL, transférer 1,3 mL de Zevalin (ibritumomab tiuxétan) dans le flacon de réaction. Enduire toute la surface du flacon de réaction en l'inversant doucement ou en la roulant. Ne pas secouer ou agiter le contenu du flacon, car cela entraînera la formation de mousse et la dénaturation de la protéine.
9. Laisser la réaction de marquage se poursuivre à température ambiante pendant cinq minutes. Le fait de permettre à la réaction de marquage de se poursuivre plus longtemps ou plus rapidement peut entraîner un marquage inadéquat.
10. Immédiatement après la période d'incubation de cinq minutes, à l'aide d'une seringue stérile de 10-mL avec une aiguille de gros calibre (18 G à 20 G), transférer le volume

calculé de tampon de formulation de l'étape 5.c. dans le flacon de réaction, ce qui met fin à l'incubation. Ajouter doucement le tampon de la préparation sur le côté du flacon de réaction. Si nécessaire pour normaliser la pression d'air, aspirer un volume d'air égal. Enduire toute la surface interne du flacon de réaction en la retournant délicatement ou en la roulant. Ne pas secouer ou agiter le contenu du flacon pour éviter la formation de mousse.

11. En utilisant les étiquettes fournies, notez les renseignements d'identification du patient, la date et l'heure de préparation, l'activité et le volume total, ainsi que la date et l'heure de péremption, et apposer ces étiquettes sur le flacon de réaction et le contenant de flacon de réaction blindé.
12. Calculer le volume requis pour la dose d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ). Aspirer le volume requis du contenu du flacon de réaction dans une seringue stérile de 10-mL munie d'une aiguille de grand calibre (18 G à 20 G). Analyser la seringue et le contenu dans un étalonneur de dose. La seringue doit contenir la dose d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) à administrer au patient et doit se situer à  $\pm 10\%$  de la dose réelle prescrite. À l'aide des étiquettes fournies, consignez les renseignements d'identification du patient, la date et l'heure de préparation, l'activité totale et le volume ajouté, ainsi que la date et l'heure de péremption, et apposer ces étiquettes sur la seringue et le contenant de dose unitaire blindé.
13. Déterminer la pureté radiochimique (voir l'étape 2 ci-dessous).
14. L'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) doit être conservé en position verticale dans un contenant blindé, au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C, jusqu'à son utilisation et son administration dans les 8 heures suivant le marquage radiographique.
15. Jeter les flacons, les aiguilles et les seringues conformément aux règlements régissant les déchets radioactifs et biologiques dangereux.

L'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) peut être administré en consultation externe. Au-delà de l'utilisation des écrans du flacon et de la seringue pour la préparation et l'injection, aucune protection spéciale n'est nécessaire.

## **Étape 2 : Spécifications et contrôle de la qualité**

### **Procédure pour déterminer la pureté radiochimique (RCP)**

1. À température ambiante, placer une petite goutte d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) à l'origine d'une bandelette ITLC-SG.
2. Placer la bandelette ITLC-SG dans une chambre de chromatographie avec l'origine en bas et le devant du solvant en haut. Laisser le solvant, chlorure de sodium à 0,9 %,

migrer à au moins 5 cm du bas de la bandelette. Retirer la bandelette de la chambre et la couper en deux. Compter chaque moitié de la bandelette ITLC-SG pendant une minute (CPM) avec un appareil de comptage approprié.

3. Calculer le pourcentage de RCP comme suit :

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{moitié inférieure CPM}}{\text{Moitié inférieure CPM} + \text{moitié supérieure CPM}} \times 100$$

CPM

4. Si la pureté radiochimique est < 95 %, la procédure d'ITLC doit être répétée. Si des tests répétés confirment que la pureté radiochimique est < 95 %, la préparation ne doit pas être administrée.

### Étape 3 : Administration

- Une technique aseptique et un système de protection contre les radiations doivent être utilisés lors du retrait et de l'administration de la solution injectable d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Avant l'utilisation, inspecter visuellement derrière un écran en verre au plomb de la solution injectable d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) préparé. Seule une solution claire, incolore et sans matière non dissoute doit être utilisée.
- Un filtre à membrane à faible liaison protéique de 0,2 ou 0,22 micromètre doit être placé entre la seringue et l'orifice de perfusion avant l'injection d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y).
- La radioactivité totale dans la seringue doit être vérifiée avec un étalonneur de dose immédiatement avant et après l'administration d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) à un patient (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 4.8 Dosimétrie des rayonnements

D'après des études sur la dosimétrie menées avec l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'indium (<sup>111</sup>In), la dosimétrie des rayonnements estimée pour des organes individuels après l'administration d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) à des activités de 15 MBq/kg et 11 MBq/kg a été calculée selon le tableau de la dosimétrie des rayonnements interne (MIRD) voir [Tableau 1](#)). Les doses estimées de rayonnement absorbées aux organes normaux étaient considérablement inférieures aux limites supérieures d'innocuité reconnues. Les résultats de la dosimétrie individuelle des patients n'étaient pas prédictifs de la toxicité de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) et, par conséquent, la performance générale de la dosimétrie n'est pas recommandée.

**Tableau 1 : Doses moyennes estimées de radiation absorbées de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y)**

Organe	Ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( <sup>90</sup> Y) (mGy/MBq)	
	Moyenne	Tranche
Rate <sup>a</sup>	9,4	1,8 à 20,0
Foie <sup>a</sup>	4,8	2,9 à 8,1
Paroi intestinale inférieure du gros intestin <sup>a</sup>	4,7	3,1 à 8,2

Organe	Ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( <sup>90</sup> Y) (mGy/MBq)	
	Moyenne	Tranche
Paroi intestinale supérieure du gros intestin <sup>a</sup>	3,6	2,0 à 6,7
Paroi cardiaque <sup>a</sup>	2,9	1,5 à 3,2
Poumons <sup>a</sup>	2,0	1,2 à 3,4
Testicules <sup>a</sup>	1,5	1,0 à 4,3
Intestin grêle <sup>a</sup>	1,4	0,8 à 2,1
Moelle rouge <sup>b</sup>	1,3	0,6 à 1,8
Paroi de la vessie urinaire <sup>c</sup>	0,9	0,7 à 1,3
Surfaces osseuses <sup>b</sup>	0,9	0,5 à 1,2
Ovaires <sup>c</sup>	0,4	0,3 à 0,5
Utérus <sup>c</sup>	0,4	0,3 à 0,5
Surrénales <sup>c</sup>	0,3	0,2 à 0,5
Cerveau <sup>c</sup>	0,3	0,2 à 0,5
Seins <sup>c</sup>	0,3	0,2 à 0,5
Paroi de la vésicule biliaire <sup>c</sup>	0,3	0,2 à 0,5
Muscle <sup>c</sup>	0,3	0,2 à 0,5
Pancréas <sup>c</sup>	0,3	0,2 à 0,5
Peau <sup>c</sup>	0,3	0,2 à 0,5
Stomach <sup>c</sup>	0,3	0,2 à 0,5
Thymus <sup>c</sup>	0,3	0,2 à 0,5
Thyroïde <sup>c</sup>	0,3	0,2 à 0,5
Reins <sup>a</sup>	0,1	0,0 à 0,3
Corps total <sup>c</sup>	0,5	0,4 à 0,7

<sup>a</sup> Région organique d'intérêt

<sup>b</sup> Région du sacrum d'intérêt

<sup>c</sup> Région du corps entier d'intérêt

La dose efficace équivalente pour <sup>90</sup>Y chez un adulte de 70 kg résultant d'une activité injectée par voie intraveineuse de 1 GBq de <sup>90</sup>Y libre est de 700 mSv (le pire cas).

Les résultats des mesures dosimétriques effectuées chez 179 patients indiquent que les doses de radiation administrées aux organes normaux et à la moelle osseuse par l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) à la dose maximale recommandée de 0,4 mCi sont significativement inférieures aux niveaux d'exposition, ce qui justifierait un problème clinique (2 000 cGy aux organes normaux; 300 cGy à la moelle).

La corrélation entre la myélotoxicité et la dose de moelle rouge a été examinée par l'utilisation de graphiques de dispersion et d'analyses de corrélation, comparant le nadir des cellules sanguines (neutrophiles ou plaquettes) et le temps de récupération par rapport à la dose de radiation dans la moelle. Ces données démontrent une faible corrélation entre la dose de radiation et la toxicité de la moelle osseuse et la toxicité hématologique.

## 5 SURDOSAGE

Des doses allant jusqu'à 0,52 mCi/kg (19,2 MBq/kg) d'yttrium (<sup>90</sup>Y) ont été administrées dans le

cadre d'essais cliniques sur le schéma thérapeutique par Zevalin et des toxicités hématologiques graves ont été observées. Aucun décès ou lésion au deuxième organe résultant de l'administration d'un surdosage n'a été documenté. Cependant, des doses uniques allant jusqu'à 50 mCi (1 850 MBq) d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) et des doses multiples de 20 mCi (740 MBq) suivies de 40 mCi (1 480 MBq) d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) ont été étudiées chez un nombre limité de sujets. Dans le cadre de ces essais, certains patients ont eu besoin d'un soutien autologue aux cellules souches pour prendre en charge la toxicité hématologique. Les patients se sont rétablis de ces signes de toxicité et les surdoses n'ont pas été associées à une issue grave ou mortelle.

Il n'existe aucun antidote spécifique connu pour le surdosage de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y). Le traitement consiste en l'arrêt de Zevalin et d'un traitement de soutien, qui peut comprendre des facteurs de croissance. Le cas échéant, un soutien autologue des cellules souches doit être administré pour prendre en charge la toxicité hématologique.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec votre centre antipoison régional.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Trousse pour la préparation de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( <sup>90</sup> Y) Le flacon contient : 3,2 mg d'ibritumomab tiuxétan	acétate de sodium trihydraté, albumine sérique humaine, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique dodécahydraté, acide pentétique, phosphate monobasique de potassium et chlorure de potassium

La trousse de Zevalin (ibritumomab tiuxétan) fournit les composants non radioactifs pour le radiomarquage de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium -90 (<sup>90</sup>Y)

La solution stérile de chlorure d'yttrium (<sup>90</sup>Y) sera expédiée directement du fabricant lors de la commande de la trousse Zevalin. Le rituximab doit être commandé séparément et est offert dans les pharmacies d'hôpital.

Chaque trousse Zevalin contient les composants suivants :

- Un flacon (flacon de Zevalin) contenant 3,2 mg d'ibritumomab tiuxétan dans 2 mL de solution saline normale. Offert sous forme de solution limpide et incolore qui peut contenir des particules translucides.
- Un flacon (flacon de 50 mM d'acétate de sodium) contenant 13,6 mg d'acétate de sodium trihydraté dans 2 mL d'eau pour injection. Offert sous forme de solution limpide et incolore.

- Un flacon (flacon de tampon de préparation) contenant 750 mg d'albumine sérique humaine, 76 mg de chlorure de sodium, 21 mg de phosphate de sodium dibasique dodecahydraté, 4 mg d'acide pentétique, 2 mg de phosphate de potassium monobasique et 2 mg de chlorure de potassium dans 10 mL d'eau pour injection ajusté à un pH de 7,1 avec de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique. Offert sous forme de solution de couleur jaune à ambre.
- Un flacon de réaction vide.
- Quatre étiquettes d'identification.

Le contenu de tous les flacons est stérile, sans pyrogène et ne contient aucun agent de conservation.

La préparation finale après radiomarquage contient 2,08 mg (<sup>90</sup>Y). dans un volume total de 10 mL.

### 6.1 Caractéristiques physiques

L'Yttrium-90 se transforme en zirconium-90 stable par émission de particules bêta, avec une demi-vie physique de 64,1 heures (2,67 jours). La tranche de particules bêta dans les tissus mous (c90) est de 5 mm. Les données d'émission de radiation pour l'yttrium-90 sont résumées dans le [tableau 3](#).

**Tableau 3 : Principales propriétés d'émission de radiation de l'yttrium-90**

Radiothérapie	% moyen par désintégration	Énergie moyenne (kV)
Bêta moins	100	750-935

### 6.2 Irradiation externe

Le taux d'exposition de 37 MBq (1 mCi) de l'yttrium-90 est de  $8,3 \times 10^{-3}$  Ci/kg/h (32 R/h) à l'embouchure d'un flacon d'yttrium-90 ouvert. Un blindage adéquat doit être utilisé avec cet émetteur bêta, conformément aux bonnes pratiques de sécurité en matière de radiation de l'établissement.

Pour permettre la correction de la désintégration physique de l'yttrium-90, les fractions qui restent à des intervalles sélectionnés avant et après le moment de l'étalonnage sont présentées dans le [Tableau 4](#).

**Tableau 4 : Tableau de dégradation physique : demi-vie de l'yttrium-90 2,67 jours (64,1 heures)**

Heure d'étalonnage (h)	Fraction restante	Heure d'étalonnage (h)	Fraction restante
-36	1,48	0	1,00
-24	1,30	1	0,99
-12	1,14	2	0,98
-8	1,09	3	0,97
-7	1,08	4	0,96
-6	1,07	5	0,95

Heure d'étalonnage (h)	Fraction restante	Heure d'étalonnage (h)	Fraction restante
-5	1,06	6	0,94
-4	1,04	7	0,93
-3	1,03	8	0,92
-2	1,02	12	0,88
-1	1,01	24	0,77
0	1,00	36	0,68

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) .

### Généralités

L'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne l'utilisation de produits radiopharmaceutiques. La gestion appropriée de la thérapie et des complications n'est possible que lorsque des installations adéquates de diagnostic et de traitement sont rapidement utilisables.

Zevalin ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées dans un environnement clinique autorisé. Sa réception, son entreposage, son utilisation, son transport et son élimination sont soumis aux règlements ou aux autorisations appropriées des organismes officiels locaux compétents.

Comme pour toute autre matière radioactive, il faut prendre soin de réduire au minimum l'exposition des patients aux rayonnements conformément à la prise en charge adéquate des patients et de réduire au minimum l'exposition des travailleurs aux rayonnements.

Étant donné que le schéma thérapeutique de Zevalin comprend l'utilisation du rituximab (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), les professionnels de la santé doivent consulter la monographie de produit du rituximab et suivre attentivement les instructions.

Le schéma thérapeutique de Zevalin est un traitement en monothérapie. Le profil d'innocuité et de toxicité de plusieurs cycles de traitement par Zevalin ou d'autres formes d'irradiation thérapeutique avant, après ou en association avec le traitement par Zevalin n'a pas été établi.

La solution d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) ne doit pas être administrée aux patients susceptibles de présenter des signes de toxicité hématologique potentiellement mortelle.

### Cancérogenèse et mutagenèse

Parmi les 349 patients traités par Zevalin, trois cas de leucémie myéloïde aiguë et deux cas de syndrome myélodysplasique ont été signalés après le schéma thérapeutique d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).



Aucune étude à long terme sur les animaux n'a été réalisée pour établir le potentiel cancérigène ou mutagène du schéma thérapeutique par Zevalin. Cependant, la radiation est un cancérigène potentiel ou mutagène.

### **Contamination**

Le contenu de la trousse Zevalin n'est pas radioactif. Cependant, pendant et après le marquage radiologique de Zevalin avec yttrium-90, il faut prendre des précautions pour minimiser l'exposition aux rayonnements des patients et du personnel médical, conformément aux bonnes pratiques de sécurité en matière de radiation de l'établissement et aux procédures de gestion des patients.

### **Troubles généraux et anomalies au point d'administration**

Une surveillance étroite des signes d'extravasation pendant l'injection de Zevalin est nécessaire afin d'éviter les lésions tissulaires associées aux rayonnements. Si des signes ou des symptômes d'extravasation se sont manifestés, la perfusion doit être immédiatement interrompue et reprise dans une autre veine. Si une extravasation possible est soupçonnée, le médecin doit en être informé.

### **Hématologique**

Les événements indésirables graves les plus fréquemment signalés avec le schéma thérapeutique par Zevalin étaient la thrombocytopenie (61 % des patients présentant une numération plaquettaire  $< 50\,000$  cellules/mm<sup>3</sup>) et la neutropénie (57 % des patients présentant une numération absolue des neutrophiles [NAN]  $< 1\,000$  cellules/mm<sup>3</sup>) chez les patients présentant  $\geq 150\,000$  plaquettes/mm<sup>3</sup> avant le traitement. Les incidences de thrombocytopenie grave et de neutropénie ont augmenté à 78 % et à 74 % chez les patients atteints de thrombocytopenie légère au départ (numération plaquettaire de 100 000 à 149 000 cellules/mm<sup>3</sup>). Pour tous les patients, le délai moyen avant le nadir était de sept à neuf semaines et la durée moyenne des cytopénies était de 22 à 35 jours. Dans  $< 5$  % des cas, les patients ont présenté une cytopénie grave qui s'est prolongée au-delà de la période de traitement du protocole définie prospectivement de 12 semaines après l'administration du schéma thérapeutique par Zevalin. Certains de ces patients se sont finalement rétablis de la cytopénie, tandis que d'autres ont présenté une maladie évolutive, ont reçu un traitement anticancéreux supplémentaire ou sont décédés de leur lymphome sans s'être rétablis de la cytopénie. Les cytopénies peuvent avoir influencé les décisions thérapeutiques subséquentes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Une hémorragie, y compris une hémorragie cérébrale mortelle et des infections graves, dont certaines ont été mortelles, est survenue chez une minorité de patients dans le cadre d'études cliniques et après la commercialisation du produit. Une surveillance étroite et une prise en charge des cytopénies et de leurs complications (p. ex., neutropénie fébrile, hémorragie) sont

nécessaires jusqu'à trois mois après l'utilisation du schéma thérapeutique par Zevalin. Il faut user de prudence lorsqu'on traite des patients avec des médicaments qui interfèrent avec la fonction plaquettaire ou la coagulation (p. ex., AAS, AINS et inhibiteurs de la COX-2) suivant le schéma thérapeutique par Zevalin, et les patients recevant de tels agents doivent être étroitement surveillés.

Le schéma thérapeutique de Zevalin ne doit pas être administré aux patients présentant une atteinte médullaire du lymphome  $\geq 25\%$  ou une altération de la réserve de moelle osseuse, p. ex., en raison de traitements myéloablatifs antérieurs, la numération plaquettaire  $< 100\,000$  cellules/mm<sup>3</sup>; la numération des neutrophiles  $< 1\,500$  cellules/mm<sup>3</sup>; la médullaire hypocellulaire ( $\leq 15\%$  de la cellité ou une réduction marquée des précurseurs de la moelle osseuse) ou aux patients ayant des antécédents d'échec de la collecte de cellules souches, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Le risque de toxicité hématologique peut être accru après un traitement antérieur par fludarabine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Une prudence particulière est requise en ce qui concerne la déplétion de moelle osseuse. Chez la plupart des patients, l'administration de Zevalin (après un prétraitement par rituximab) entraîne une cytopénie grave et prolongée qui est généralement réversible (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les numérations globulaires et plaquettaires complètes doivent être surveillées chaque semaine après le traitement par Zevalin jusqu'à ce que les taux se rétablissent ou selon les indications cliniques.

### **Système immunitaire**

L'innocuité et l'efficacité de l'immunisation au moyen de tout vaccin, en particulier les vaccins à virus vivants, suivant le schéma thérapeutique par Zevalin n'ont pas été étudiées. En raison du risque potentiel d'infections virales, il n'est pas recommandé d'administrer des vaccins à virus vivant aux patients qui ont récemment reçu Zevalin (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Une capacité potentiellement limitée des patients à produire une réponse humorale primaire ou anamnétique à tout vaccin après un traitement par Zevalin doit être prise en considération.

Les patients ne doivent pas recevoir de traitement par facteur de croissance comme le G-CSF pendant 3 semaines avant l'administration de Zevalin ainsi que pendant 2 semaines après la fin du traitement afin d'évaluer correctement la réserve de moelle osseuse adéquate et en raison de la sensibilité potentielle des cellules myéloïdes à division rapide aux radiations (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Neurologique**

Ce produit contient de l'albumine, un dérivé du sang humain. En se fondant sur des processus

efficaces de dépistage des donneurs et de fabrication de produits, il comporte un risque extrêmement faible de transmission de maladies virales. Un risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est également considéré comme extrêmement faible. Aucun cas de transmission de maladies virales ou de MCJ n'a été identifié pour l'albumine.

Zevalin pourrait affecter la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, car des étourdissements ont été signalés comme un effet secondaire courant.

### **Santé de la reproduction : Potentiel pour les femmes et les hommes**

Le schéma thérapeutique par Zevalin entraîne une dose de rayonnements importante dans les testicules. La dose de rayonnements reçue par les ovaires n'a pas été établie. Aucune étude n'a été menée pour évaluer si le schéma thérapeutique par Zevalin cause l'hypogonadisme, la ménopause prématurée, l'azoospermie et/ou des altérations mutagènes des cellules germinales. Il existe un risque potentiel que le rayonnement ionisant de ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) cause des effets toxiques sur les gonades mâles et femelles. Par conséquent, il est recommandé que les femmes en âge de procréer, ainsi que les hommes, utilisent des méthodes de contraception efficaces pendant le schéma thérapeutique par Zevalin et jusqu'à 12 mois après celui-ci. Les patients qui prévoient d'avoir des enfants doivent être informés en conséquence.

### **Sensibilité/résistance**

Des réactions à la perfusion peuvent survenir pendant ou après l'administration de Zevalin après le prétraitement par rituximab. Les signes et symptômes des réactions à la perfusion peuvent comprendre les suivants : étourdissements, toux, nausées, vomissements, éruption cutanée, prurit, tachycardie, asthénie, pyrexie et frissons (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). En cas de réaction grave potentielle à la perfusion, le traitement doit être immédiatement interrompu.

Des réactions d'hypersensibilité sont fréquemment observées après l'administration de Zevalin. Des réactions d'hypersensibilité graves (grades 3/4), y compris l'anaphylaxie, surviennent chez moins de 1 % des patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). En cas de réactions d'hypersensibilité, la perfusion de Zevalin doit être immédiatement interrompue. Des médicaments pour le traitement des réactions d'hypersensibilité, p. ex., l'épinéphrine, les antihistaminiques et les corticostéroïdes, devraient être disponibles pour une utilisation immédiate en cas de réaction allergique pendant l'administration du schéma thérapeutique par Zevalin. Les patients qui ont reçu des protéines dérivées de la murine avant le traitement par Zevalin doivent subir un dépistage des anticorps anti-souris humains.

Les patients présentant des signes de HAMA n'ont pas été étudiés et peuvent présenter un risque accru de réactions allergiques ou d'hypersensibilité graves pendant l'administration du schéma thérapeutique par Zevalin.

Après l'utilisation de Zevalin, les patients doivent généralement subir un test de dépistage de l'HAMA avant tout autre traitement par des protéines dérivées de souris.

## **Peau**

Des réactions cutanées mucocutanées graves de l'érythème polymorphe (y compris le syndrome de Stevens-Johnson) ont été signalées après la commercialisation du produit avec l'administration de Zevalin après le prétraitement par rituximab. L'apparition des réactions variait de quelques jours à quelques mois. Bien que l'incidence soit rare, le décès associé à l'administration du schéma thérapeutique par Zevalin, qui comprenait une insuffisance rénale progressive jusqu'au décès (observé dans un rapport d'expérience post-commercialisation) est pertinent sur le plan clinique. Chez les patients présentant une réaction mucocutanée grave, le traitement doit être interrompu.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Étant donné que les IgG traversent le placenta et en raison du risque important associé à l'utilisation de rayonnements, Zevalin est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La grossesse doit être exclue avant le début du traitement chez les femmes.

#### **7.1.2 Allaitement**

On ignore si Zevalin est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné que les IgG maternelles sont excrétées dans le lait maternel et en raison du potentiel d'absorption et d'immunosuppression inconnu chez le nourrisson, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant 12 mois après le traitement. L'alimentation par préparation lactée doit être remplacée par l'allaitement.

#### **7.1.3 Pédiatrie**

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du schéma thérapeutique par Zevalin n'ont pas été établies chez les enfants.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Parmi les 349 patients traités par Zevalin dans le cadre d'études cliniques, 38 % (132 patients) étaient âgés de 65 ans ou plus, tandis que 12 % (41 patients) étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, mais on ne peut exclure la possibilité

d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées.

**Patients atteints d'un lymphome du SNC :** Les patients atteints de LNH folliculaire peuvent présenter une atteinte du SNC. Ces patients ont été exclus des essais cliniques parce qu'ils nécessitent différentes modalités de traitement. Étant donné que Zevalin pourrait ne pas traverser la barrière hémato-encéphalique, l'efficacité n'a pas été établie chez ces patients. L'utilisation de Zevalin n'est donc pas recommandée chez les patients atteints de LNH qui présentent une atteinte du SNC.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les données sur l'innocuité, sauf indication contraire, sont fondées sur 349 patients traités dans le cadre de cinq études cliniques sur le schéma thérapeutique par Zevalin (ibritumomab tiuxétan).

Les réactions indésirables les plus graves causées par le schéma thérapeutique de Zevalin comprennent les infections (principalement d'origine bactérienne), les réactions allergiques (bronchospasme et angioœdème), les hémorragies et les thrombocytopenies (entraînant la mort) et les cytopénies graves et prolongées. Des réactions mucocutanées graves ont également été signalées dans le cadre de la surveillance post-commercialisation. De plus, des patients ayant reçu le schéma thérapeutique par Zevalin ont développé des tumeurs myéloïdes malignes et des dysplasies. Des réactions mortelles à la perfusion ont été observées après la perfusion de rituximab. Veuillez consulter la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour obtenir une description détaillée de ces réactions.

Les événements indésirables les plus fréquemment signalés étaient la neutropénie, la thrombocytopenie, la leucocytopenie, l'anémie, les infections, la fièvre, l'asthénie, les frissons, les symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleur abdominale et diarrhée), une toux accrue, la dyspnée, les étourdissements, l'arthralgie, l'anorexie, l'anxiété et l'ecchymose. La toxicité hématologique était souvent grave et prolongée, alors que la plupart des toxicités non hématologiques étaient de gravité légère.

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les événements indésirables graves ou mettant la vie en danger survenant chez 1 % à 5 % des

patients comprenaient les suivants : (1 %), hémorragie gastro-intestinale (1 %), méléna (1 %), douleur tumorale (1 %) et apnée (1 %). Les événements graves ou pouvant entraîner la mort suivants sont survenus chez < 1 % des patients : œdème angioneurotique, tachycardie, urticaire, arthrite, œdème pulmonaire, embolie pulmonaire, encéphalopathie, hématomérose, hématome sous-dural et hémorragie vaginale. Des événements mortels ont été observés dans le cadre des essais cliniques ou après la commercialisation : anémie, pancytopenie, hémorragie pendant la thrombocytopénie, infection, pneumonie, septicémie, syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë, réactions mucocutanées graves et hémorragie intracrânienne pendant la thrombocytopénie.

Le [tableau 5](#) et le [tableau 6](#) énumèrent les événements indésirables survenus chez  $\geq 5\%$  des patients et chez  $\geq 1\%$  et  $< 5\%$  des patients, respectivement. Une description plus détaillée de l'incidence et de la durée des toxicités hématologiques, selon la numération plaquettaire de référence (comme indicateur de réserve de moelle osseuse), est fournie dans le [Tableau 7](#).

**Tableau 5 : Incidence des événements indésirables chez  $\geq 5\%$  des patients recevant le schéma thérapeutique par Zevalin<sup>a</sup> (N = 349)**

Événements indésirables	Tous grades confondus %	Grades 3 à 4 %
<b>Tout événement indésirable</b>	<b>99</b>	<b>89</b>
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration.</b>	<b>80</b>	<b>12</b>
Asthénie	43	3
Frissons	24	< 1
Fièvre	17	1
Douleur	13	1
<b>Infections et infestations</b>		
Infection	29	5
<b>Troubles vasculaires</b>	<b>17</b>	<b>3</b>
Hypotension	6	1
Bouffées vasomotrices	6	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>48</b>	<b>3</b>
Nausées	31	1
Vomissements	12	0
Diarrhée	9	< 1
Anorexie	8	0
Hypertrophie abdominale	5	0
Constipation	5	0
Douleur abdominale	16	3
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>	<b>98</b>	<b>86</b>
Thrombocytopénie	95	63
Neutropénie	77	60
Anémie	61	17
Ecchymose	7	< 1
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>	<b>23</b>	<b>3</b>
Œdème périphérique	8	1

<b>Événements indésirables</b>	<b>Tous grades confondus %</b>	<b>Grades 3 à 4 %</b>
<b>Troubles du système immunitaire</b> Œdème de Quincke	5	< 1
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>18</b>	<b>1</b>
Arthralgie	7	1
Myalgie	7	< 1
Mal de dos	8	1
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>27</b>	<b>2</b>
Étourdissements	10	< 1
Maux de tête	12	1
<b>Troubles psychiatriques</b> Insomnie	5	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<b>36</b>	<b>3</b>
Dyspnée	14	2
Toux accrue	10	0
Rhinite	6	0
Bronchospasme	5	0
Irritation de la gorge	10	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	<b>28</b>	<b>1</b>
Prurit	9	< 1
Éruption cutanée	8	< 1
<b>Sens spéciaux</b>	<b>7</b>	<b>&lt; 1</b>
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	<b>6</b>	<b>&lt; 1</b>

<sup>a</sup> Les événements indésirables ont été suivis pendant une période de 12 semaines suivant la première perfusion de rituximab du schéma thérapeutique par Zevalin.

Remarque : Tous les événements indésirables sont inclus, indépendamment du lien de causalité.

**Tableau 6 : Incidence des événements indésirables chez  $\geq 1$  % et  $< 5$  % des patients recevant le schéma thérapeutique par Zevalin<sup>a</sup> (n = 349)**

<b>Événements indésirables</b>	<b>% de traitement par Zevalin</b>
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration.</b>	
Malaise	2,3
Syndrome de la grippe	1,7
Candidose	1,1
Douleur à l'aisselle	1,1
Douleur au point d'injection	1,1
Œdème	1,4
<b>Troubles cardiaques</b>	
Douleur thoracique	4,3
Tachycardie	2,9
Palpitation	1,1
<b>Troubles vasculaires</b>	
Hypertension	2,3
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
Dyspepsie	3,7
Bouche sèche	2,0
Melena	2,0
Trouble gastro-intestinal	1,7
Stomatite	1,7
Hémorragie rectale	1,4
Candidose buccale	1,4
Dysphagie	1,1
Hémorragie gastro-intestinale	1,1
Hypertrophie de l'abdomen	2,9
Hémorragie gingival	1,1
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>	
Pétéchie	3,4
Neutropénie fébrile	2,6
Pancytopenie	2,0
Lymphadénopathie	1,1
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>	
Hyperglycémie	2,9
Déshydratation	2,3
Hypocalcémie	1,7
Hypokaliémie	1,1
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	
Douleur osseuse	2,6
Crampes aux jambes	2,0
Douleur au cou	2,6
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Somnolence	2,0
Vasodilatation	1,1
Myasthénie	1,4
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	
Épistaxis	2,9
Bronchite	1,7
Pneumonie	1,7
Altération de la voix	1,7
Épanchement pleural	1,4



Événements indésirables	% de traitement par Zevalin
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
Urticaire	4,0
Sueurs	3,7
Sueurs nocturnes	3,2
Trouble cutané	2,3
Herpès simplex	1,7
Alopécie	1,1
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	
Dysurie	1,1
Incontinence urinaire	1,1
Hypoprotéinémie	1,1
<b>Troubles du système immunitaire</b>	
Réactions allergiques	2,0
<b>Infections et infestations</b>	
Cellulite	1,7
Septicémie	1,4
Hypoesthésie	2,6
Paresthésie	2,6
Sinusite	4,9
Pharyngite	1,1
Zona	1,1
Conjonctivite	2,9
<b>Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)</b>	
Douleur tumorale	1,7
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	
Augmentation de la déshydrogénase lactique	3,7
<b>Enquêtes</b>	
Augmentation de la SGOT	2,3
Augmentation de l'azote uréique sanguin	2,0
Augmentation de la phosphatase alcaline	2,0
Augmentation du SGPT	1,7
Augmentation de la créatinine	1,4
Perte de poids	1,4
<b>Troubles psychiatriques</b>	
Anxiété	3,7
<b>Troubles psychiatriques</b>	
Dépression	2,3
Agitation	1,1
<b>Troubles oculaires</b>	
Vision anormale	1,1

<sup>a</sup> Les événements indésirables ont été suivis pendant une période de 12 semaines suivant la première perfusion de rituximab du schéma thérapeutique par Zevalin.

Remarque : Tous les événements indésirables sont inclus, indépendamment du lien de causalité.

## Réactions indésirables d'intérêt particulier

### *Infections et infestations*

Au cours des trois premiers mois suivant l'instauration du traitement par Zevalin, 29 % des patients ont contracté des infections. Trois pour cent des patients ont développé des infections graves comprenant une infection des voies urinaires, une neutropénie fébrile, une septicémie,

une pneumonie, une cellulite, une colite, une diarrhée, une ostéomyélite et une infection des voies respiratoires supérieures. Des infections mettant la vie en danger ont été signalées chez 2 % des patients, y compris une septicémie, un empyème, une pneumonie, une neutropénie fébrile, de la fièvre et une cholangite biliaire associée à une endoprothèse. Au cours du suivi de trois mois à quatre ans après le début du traitement par Zevalin, 6 % des patients ont contracté des infections. Deux pour cent des patients présentaient des infections graves comprenant une infection des voies urinaires, une pneumonie bactérienne ou virale, une neutropénie fébrile, un infiltrat périhilaire, une péricardite et une hépatite virale associée aux médicaments administrés par voie intraveineuse. Un pour cent des patients avaient des infections mettant la vie en danger qui comprenaient une pneumonie bactérienne, une maladie respiratoire et une septicémie.

Certains de ces événements infectieux ont été associés à un décès. Les infections peuvent être bactériennes, fongiques ou virales, y compris la réactivation de virus latents.

### ***Tumeurs malignes secondaires***

Au total, 2 % des patients ont développé des tumeurs malignes secondaires à la suite du traitement par Zevalin. Un patient a développé un méningiome de grade 1, trois ont développé une leucémie myéloïde aiguë et deux ont développé un syndrome myélodysplasique.

L'apparition d'un deuxième cancer était de 8 à 34 mois après le schéma thérapeutique par Zevalin et de 4 à 14 ans après le diagnostic de LNH du patient.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Il n'existe aucune donnée exhaustive disponible sur les effets indésirables chez < 1 % des patients.

### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : Données hématologiques, de chimie clinique et autres données quantitatives**

La toxicité hématologique a été l'effet indésirable le plus fréquemment observé dans les essais cliniques et limite la dose. La thrombocytopénie, la leucocytopénie, la neutropénie et l'anémie ont été signalées très fréquemment comme des réactions indésirables au médicament. De plus, une neutropénie fébrile, une pancytopenie et une lymphocytopenie ont été signalées comme des effets indésirables courants du médicament. Le [tableau 7](#) présente l'incidence et la durée de la toxicité hématologique grave chez les patients présentant une numération plaquettaire initiale normale ( $\geq 150\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>) traités par le schéma thérapeutique de Zevalin et chez les patients présentant une thrombocytopenie légère (numération plaquettaire de 100 000 à 149 000 cellules/mm<sup>3</sup>) traités par un schéma thérapeutique de Zevalin modifié comprenant une dose d'ibritumomab tiuxétan à activité spécifique d'yttrium (<sup>90</sup>Y) plus faible, soit 0,3 mCi/kg (11 MBq/kg).

**Tableau 7 : Toxicité hématologique grave observée lors d'essais cliniques sur Zevalin**

	<b>Zevalin Schéma thérapeutique Dose de 0,4 mCi/kg (15 MBq/kg)</b>	<b>Schéma thérapeutique modifié de Zevalin Dose de 0,3 mCi/kg (11 MBq/kg)</b>
<b>Nombre absolu de neutrophiles (NAN)</b>		
Nadir moyen (cellules/mm <sup>3</sup> )	800	600
Incidence par patient (%) : NAN < 1 000 cellules/mm <sup>3</sup>	57 %	74 %
Incidence par patient (%) : NAN < 500 cellules/mm <sup>3</sup>	30 %	35 %
Durée moyenne (jours) <sup>a</sup> : NAN < 1 000 cellules/mm <sup>3</sup>	22	29
<b>Plaquettes</b>		
Nadir moyen (cellules/mm <sup>3</sup> )	41 000	24 000
Incidence par patient (%) : plaquettes < 50 000 cellules/mm <sup>3</sup>	61 %	78 %
Incidence par patient (%) : plaquettes < 10 000 cellules/mm <sup>3</sup>	10 %	14 %
Durée moyenne (jours) <sup>b</sup> : plaquettes < 50 000 cellules/mm <sup>3</sup>	24	35

<sup>a</sup> Durée moyenne de la neutropénie chez les patients ayant un NAN < 1 000 cellules/mm<sup>3</sup> (date de la dernière valeur de laboratoire montrant un NAN ≥ 1 000 cellules/mm<sup>3</sup> à la date de la première valeur de laboratoire après le nadir montrant un NAN ≥ 1 000 cellules/mm<sup>3</sup> censuré au début du prochain traitement ou au décès).

<sup>b</sup> Durée moyenne de la thrombocytopénie chez les patients dont le nombre de plaquettes est < 50 000 cellules/mm<sup>3</sup> (date de la dernière valeur de laboratoire montrant une numération plaquettaire ≥ 50 000 cellules/mm<sup>3</sup> à la date de la première valeur de laboratoire après le nadir montrant une numération plaquettaire ≥ 50 000 cellules/mm<sup>3</sup> censurée au début du prochain traitement ou au décès).

Le délai moyen avant la numération absolue des neutrophiles (NAN) était de 62 jours, jusqu'au nadir plaquettaire, 53 jours, et jusqu'au nadir hémoglobine, 68 jours. Lors d'essais cliniques portant sur un LNH récidivant et réfractaire, une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 a été signalée avec des délais moyens avant la récupération de 13 et 21 jours et une neutropénie de grade 3 ou 4 avec des délais moyens avant la récupération de 8 et 14 jours. Les renseignements sur l'utilisation des facteurs de croissance et les transfusions de plaquettes sont fondés sur 211 patients pour lesquels des données ont été recueillies. Le filgrastim a été administré à 13 % des patients et l'érythropoïétine à 8 %. Des transfusions de plaquettes ont été administrées à 22 % des patients et des transfusions de globules rouges à 20 %.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

### Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Des réactions cutanées mucocutanées graves de l'érythème polymorphe (y compris le syndrome de Stevens-Johnson) ont été signalées (3 rapports/3 757 patients traités commercialement = 0,08 %) avec l'administration de Zevalin après un prétraitement par rituximab. Bien que l'incidence soit rare, la mortalité associée à l'administration de Zevalin après un prétraitement par rituximab, qui comprenait une insuffisance rénale évoluant vers le

décès (observée dans un rapport d'expérience après la mise sur le marché) est cliniquement pertinente.

### **Troubles généraux et anomalies au point d'administration**

Des rapports d'extravasation accompagnée d'une réaction subséquente au point de perfusion, comme une dermatite au point de perfusion, une desquamation au point de perfusion et un ulcère au point de perfusion, ont été reçus.

Les radiations associées au Zevalin peuvent endommager les tissus entourant le lymphome et entraîner des complications en raison de l'enflure du lymphome.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Zevalin. En raison de la survenue fréquente de thrombocytopénie grave et prolongée, les bienfaits potentiels des médicaments qui interfèrent avec la fonction plaquettaire et/ou l'anticoagulation doivent être évalués par rapport aux risques accrus potentiels de saignement et d'hémorragie. Les patients recevant des médicaments qui interfèrent avec la fonction plaquettaire ou la coagulation (p. ex., acide acétylsalicylique (AAS), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et inhibiteurs de la COX-2) doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente en laboratoire pour détecter la thrombocytopénie. De plus, les pratiques de transfusion de ces patients pourraient devoir être modifiées compte tenu du risque accru de saignement.

Dans le cadre d'une étude clinique, il a été démontré que l'utilisation de schémas à base de fludarabine dans les 4 mois précédant le traitement par Zevalin peut augmenter le risque de toxicité hématologique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le traitement par facteur de croissance, comme le G-CSF, ne doit pas être administré aux patients pendant 3 semaines avant l'administration de Zevalin ni pendant 2 semaines après la fin du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

L'ibritumomab réagit spécifiquement à l'antigène CD20, lequel est présent chez environ 93 % des patients atteints de LNH à cellules B. L'antigène CD20 se trouve à la surface des lymphocytes B normaux et malins, mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux ou d'autres tissus normaux.

Les régions déterminantes de la complémentarité de l'ibritumomab se lient à l'antigène CD20

sur les lymphocytes B cibles, et la longueur de la trajectoire des bêta-énergies de l'yttrium-90 ( $\chi_{90} = 5 \text{ mm}$ ) permet de tuer les cellules tumorales voisines dans la plage (100-200 diamètres cellulaires) des émissions  $\beta$  sans liaison directe avec l'anticorps. La liaison d'un anticorps anti-CD20 associée à un mécanisme efficace de destruction cellulaire fournit une méthode hautement sélective pour l'élimination des lymphocytes B malins et permet tout de même aux lymphocytes B progéniteurs de régénérer normalement le système immunitaire.

Les petites quantités d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) (environ 2,1 mg) administrées de façon typique ne ciblent pas de façon optimale les tumeurs, à moins que des mesures soient prises pour bloquer ou épuiser les sites de liaison à la CD20, y compris ceux des lymphocytes circulants, et dans les tissus normaux ou touchés présentant un grand nombre de lymphocytes B et un débit sanguin élevé (comme la rate et le foie). Le rituximab administré avant le traitement par Zevalin est utilisé pour optimiser la biodistribution. Chez les patients chez qui une injection d'indium ( $^{111}\text{In}$ ) ibritumomab tiuxétan (utilisé à des fins d'imagerie) a été précédée d'une seule perfusion de rituximab à  $100 \text{ mg/m}^2$  ou  $250 \text{ mg/m}^2$ , des sites connus de la maladie ont été visualisés dans les deux groupes sans accumulation d'indium ( $^{111}\text{In}$ ) ibritumomab tiuxétan dans les organes normaux. Aucune différence qualitative ou quantitative substantielle n'a été observée en matière d'imagerie entre les deux doses de rituximab, mais la dose plus élevée de  $250 \text{ mg/m}^2$  a été choisie, car elle pourrait probablement entraîner un effet thérapeutique accru.

## 10.2 Pharmacodynamie

Dans les études cliniques, l'administration du schéma thérapeutique de Zevalin a entraîné une déplétion soutenue des lymphocytes B circulants. Après quatre semaines, le nombre moyen de lymphocytes B circulants était de zéro (tranche : 0 à  $1\,084 \text{ cellules/mm}^3$ ). La récupération des lymphocytes B a commencé environ 12 semaines après le traitement, et le taux moyen de lymphocytes B se situait dans la tranche normale ( $32$  à  $341 \text{ cellules/mm}^3$ ) dans les neuf mois suivant le traitement. Les taux sériques moyens d'IgG et d'IgA sont demeurés dans la tranche normale tout au long de la période de déplétion des lymphocytes B. Les taux sériques moyens d'IgM ont chuté sous la normale (moyenne de  $49 \text{ mg/dL}$ , tranche de  $13$  à  $3\,990 \text{ mg/dL}$ ) après le traitement et sont revenus à la normale six mois après le traitement.

## 10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'étude de dosimétrie portant sur la solution injectable d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) ont été caractérisés chez 179 patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) récidivant ou réfractaire de grade intermédiaire ou de faible grade. Dans des conditions correspondant au schéma thérapeutique recommandé, la cinétique de Zevalin correspond à un modèle linéaire et non compartimental.

### Tableau 8 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de Zevalin

	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	T <sub>1/2</sub> (heures)	ASC <sub>inf</sub> (Heures) <sup>#</sup>	CL (%) <sup>†</sup>	V <sub>d</sub>
Étude sur la dosimétrie	ND*	ND*	27,1	27,5	7,2	ND <sup>‡</sup>

\* ND : Non déterminées, les valeurs de C<sub>max</sub> et de T<sub>max</sub> ne faisaient pas partie de la méthodologie de l'étude.

Nbre ASC<sub>inf</sub> : Aire moyenne sous la courbe FIA (analyse par injection en flux continu) en fonction du temps de 0 à l'infini.

† CL : Clairance exprimée en pourcentage moyen de radioactivité excrétée dans l'urine sur sept jours.

‡ ND : Le volume de distribution n'a pas été déterminé.

## Absorption

L'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) est administré par voie intraveineuse et est immédiatement et entièrement biodisponible.

## Distribution

Chez tous les patients, la dose moyenne estimée de radiation absorbée par l'indium-111 était la plus élevée dans la rate, avec une moyenne de 14,9 cGy (tranche : 3,0 à 75,0 cGy).

## Métabolisme

Seulement 3,2 à 8,5 % de <sup>90</sup>Y sont détectés dans l'urine pendant la première semaine, ce qui indique que le sous-produit du métabolisme des anticorps, que l'on croit être l'yttrium (<sup>90</sup>Y), lié à une courte chaîne d'acides aminés, est excrété à de faibles taux. Ces données montrent que les anticorps ne sont pas rapidement métabolisés.

## Élimination

Sur sept jours, une moyenne de 7,2 % (tranche : 3,2 à 8,5 %) de la radioactivité injectée a été excrétée dans l'urine.

### Demi-vie

La demi-vie efficace moyenne de l'activité de l'yttrium-90 dans le sang était de 30 heures et l'aire moyenne sous l'analyse par injection en flux continu (FIA) par rapport à la courbe temporelle dans le sang était de 39 heures chez les patients recevant le schéma thérapeutique par Zevalin. La demi-vie physique de l'yttrium-90 est de 64,1 heures (2,7 jours), avec une désintégration rapide en zirconium-90 stable et non toxique.

Les quantités mineures de radioactivité circulante libre sont éliminées dans l'urine avec une demi-vie efficace moyenne dans le sang de 27,1 heures.

## Population et affections particulières

- **Insuffisance rénale/hépatique** : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Après la radioétiquetage, une utilisation immédiate est recommandée. La stabilité chimique et physique de l'utilisation a été démontrée pendant 8 heures entre 2 °C et 8 °C et protégée de la lumière.

Conservez la trousse de Zevalin au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans son emballage d'origine, afin de la protéger de la lumière. Ne la congelez pas. Administrez dans les 8 heures suivant le radiomarquage.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Comme pour toute autre matière radioactive, il faut prendre soin de réduire au minimum l'exposition des patients aux rayonnements conformément à la prise en charge adéquate des patients et de réduire au minimum l'exposition des travailleurs aux rayonnements.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Ibritumomab tiuxétan

Nom chimique : L'ibritumomab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa murine conjugué composé de deux chaînes lourdes gamma et deux chaînes légères kappa de 445 et 213 acides aminés, respectivement. L'ibritumomab est lié par un chélateur de tiuxétane à liaison covalente thiourée stable [N-[2-bis(carboxyméthyl)amino]-3-(p-isothiocyanatophényl)-propyl]-[N-[2-bis(carboxyméthyl)amino]-2-(méthyl)-éthyl]glycine. Cet agent chélateur offre un site de chélation à affinité élevée et à restriction conformationnelle pour l'yttrium-90.

Formule moléculaire :  $C_{6382}H_{9830}N_{1672}O_{1979}S_{54}$

Masse moléculaire : 148 kDa

Formule de structure : un anticorps conjugué

Propriétés physicochimiques : solution claire et incolore qui peut contenir des particules translucides. 3,2 mg soluble dans du chlorure de sodium à 0,9 % avec un pH entre 6,0 et 8,0.

#### Caractéristiques du produit

Zevalin est fourni sous forme de trousse de 4 flacons à dose unique contenant les ingrédients non radioactifs nécessaires à la préparation radiopharmaceutique de la solution injectable d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}Y$ ) (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)). Zevalin contient quatre flacons en verre de type 1 fermés par un bouchon en caoutchouc et scellés par sertissage.

Avant reconstitution, le contenu de Zevalin n'est pas radioactif. Après reconstitution, la solution injectable d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium ( $^{90}Y$ ) doit être protégée efficacement contre les radiations.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 9 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour un lymphome non hodgkinien

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 1 – 10 606	Étude multicentrique à un seul groupe	Schéma thérapeutique à base de Zevalin pour perfusion i.v. en deux étapes	54	54 ans (34 à 73 ans)	51 % de femmes 49 % d'hommes
Étude 2 –	Étude	Perfusion i.v. de	Total : 143	60 ans (29 à	51 % de



10 604	multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire	Zevalin selon un schéma thérapeutique en deux étapes ou perfusion i.v. de rituximab à raison de 375 mg/m <sup>2</sup> hebdomadairement, multiplié par quatre doses	Zevalin : 73 Rituximab : 70	80 ans) Rituximab : 57 ans (36 à 78 ans)	femmes 49 % d'hommes
Étude 3 – 10 605	Étude à un seul groupe	Réduction de la dose de Zevalin de 0,3 mCi/kg	30	61 ans (29 à 85 ans)	40 % de femmes 60 % d'hommes

L'innocuité et l'efficacité du schéma thérapeutique de Zevalin ont été évaluées dans le cadre de deux essais multicentriques (étude 1 et étude 2) qui ont recruté un total de 197 sujets. Le schéma thérapeutique de Zevalin a été administré en deux étapes par perfusion i.v.

L'étude 1 comprenait des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire récidivant réfractaire au traitement par rituximab. Les patients étaient considérés comme réfractaires si leur dernier traitement antérieur par rituximab n'a pas entraîné une réponse complète ou partielle, ou si le délai avant la progression de la maladie (TTP) était < 6 mois. L'étude excluait les patients ayant déjà subi une greffe de moelle osseuse. Les patients présentaient une atteinte de la moelle osseuse < 25 % par le LNH et une fonction rénale, hépatique et hématologique acceptable. L'âge moyen était de 54 ans; 95 % de race blanche; 4 % d'origine hispanique; 2 % d'origine afro-américaine; 94,7 % d'entre eux avaient un indice de performance (IF) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 0 à 1; 5,3 % avaient un PS2. Tous les patients avaient reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité de l'étude était le taux de réponse global (TRG) à l'aide des critères de réponse de l'atelier international (IWRC). Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient le délai avant la progression de la maladie (TTP) et la durée de la réponse (DR).

L'étude 2 comprenait des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) de bas grade ou folliculaire, récidivant ou réfractaire, ou d'un LNH à cellules B transformé. Les patients présentaient une atteinte de la moelle osseuse < 25 % par le LNH et une fonction rénale, hépatique et hématologique acceptable. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1 :1 pour recevoir soit un schéma thérapeutique par Zevalin (N = 73), soit une perfusion i.v. de rituximab (N = 70) à 375 mg/m<sup>2</sup> à raison de quatre doses hebdomadaires. Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie dans l'étude 2 étaient équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge moyen était de 60 ans et 57 ans; 93 % et 90 % de race blanche; 3 % et 3 % d'origine hispanique; 3 % et 4 % d'origine afro-américaine; 98,6 % et 97,1 % étaient atteints de SP 0-1 de l'OMS; 1,4 % et 2,9 % étaient atteints de PS2 de l'OMS pour le traitement par Zevalin et le rituximab, respectivement. Le critère d'évaluation

principal de l'efficacité de l'étude était le TRG à l'aide du SRWI.

L'étude 3 comprenait des patients atteints d'un LNH à cellules B de bas grade, folliculaire ou transformé récidivant ou réfractaire qui présentaient une thrombocytopénie légère (numération plaquettaire de 100 000 à 149 000 cellules/mm<sup>3</sup>). L'étude a exclu les patients présentant une atteinte de la moelle lymphatique ≥25% et/ou une altération de la réserve de moelle osseuse. Les patients étaient considérés comme présentant une altération de la réserve de moelle osseuse s'ils avaient l'un des éléments suivants : traitement myéloablatif antérieur avec soutien des cellules souches; rayonnement externe antérieur à > 25 % de la moelle active; numération plaquettaire < 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>; ou numération des neutrophiles < 1 500 cellules/mm<sup>3</sup>. L'activité et la toxicité d'une variation du schéma thérapeutique de Zevalin utilisant une dose réduite d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) ont été définies dans l'étude 3. L'âge moyen était de 61 ans; 96,7 % de race blanche; 3,3 % d'origine asiatique; 96,7 % étaient atteints de SP 0-1 de l'OMS; 3,3 % étaient atteints de PS2 de l'OMS.

## 14.2 Résultats de l'étude

### Étude 1

Les résultats sur l'efficacité sont résumés dans le tableau 10. Dans une analyse secondaire comparant la réponse objective au schéma thérapeutique de Zevalin à celle observée avec le traitement le plus récent par rituximab, la durée moyenne de la réponse après le schéma thérapeutique de Zevalin était de six mois contre quatre mois avec le rituximab.

### Étude 2

Le TRG était significativement plus élevé (80 % contre 56 %, p = 0,002) chez les patients traités par Zevalin. Les critères d'évaluation secondaires, la durée de la réponse et le délai avant la progression n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes de traitement. Les résultats sur l'efficacité sont résumés dans le tableau 10.

**Tableau 10 : Résumé des données sur l'efficacité<sup>a</sup> pour les études 1 et 2**

	Étude 1		Étude 2	
	Zevalin Schéma thérapeutique N = 54	Zevalin Schéma thérapeutique N = 73	Rituximab N = 70	
Taux de réponse global (%)	74	80	56	
Taux de réponse complète (%)	15	30	16	
Taux de CRu <sup>b</sup> (%)	0	4	4	
Moyenne DRc,d (mois) [Tranche]	6,4 [0,5 à 24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2- 24,5]	
Moyenne TDP <sup>c,f</sup> (Mois) [Tranche]	6,8 [1,1 à 25,9+]	11,2 [0,8 à 31,5+]	10,1 [0,7 à 26,1]	

<sup>a</sup> IWRC : Critères de réponse de l'atelier international

<sup>b</sup> CRu : Réponse complète non confirmée

<sup>c</sup> Estimation avec la tranche observée

<sup>d</sup> DR : Durée de la réponse définie comme l'intervalle entre le début de la réponse et la progression de la maladie

<sup>e</sup> « + » indique une réponse continue

<sup>f</sup> TTP : Délai avant la progression de la maladie : intervalle entre la première perfusion et la progression de la maladie

### Étude 3

Dans cette étude, une modification du schéma thérapeutique Zevalin avec une dose d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) de plus faible activité spécifique [0,3 mCi/kg (11 MBq/kg)] a été utilisée. Des réponses cliniques objectives et durables ont été observées [TRG à 67 % (IC à 95 % : 48 à 85 %), durée moyenne de la réponse de 11,8 mois (tranche : 4 à 17 mois)] (voir le Tableau 11) et ont entraîné une incidence plus élevée de toxicité hématologique que dans les études 1 et 2.

**Tableau 11 : Résumé des données sur l'efficacité pour l'étude 3**

	<b>Zevalin (schéma posologique réduit<sup>a</sup>) N = 30</b>
Taux de réponse globale <sup>b</sup> (%)	67
Taux de réponse complète <sup>b</sup> (%)	33
Moyenne DR <sup>c</sup> (mois) [tranche]	11,8 [4 à 17]

<sup>a</sup> Dose réduite : ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) à 0,3 mCi/kg (11 MBq/kg)

<sup>b</sup> Critères d'évaluation du promoteur

<sup>c</sup> RD : durée de la réponse définie comme l'intervalle entre le début de la réponse et la progression de la maladie

#### 14.4 Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test.

Parmi les 211 patients qui ont reçu le schéma thérapeutique de Zevalin dans le cadre d'essais cliniques et qui ont été suivis pendant 90 jours, il y avait huit (3,8 %) patients présentant des signes d'anticorps anti-souris humains (HAMA) (n = 5) ou d'anticorps anti-chimères humains (HACA) (n = 4) à tout moment au cours de l'étude. Deux patients présentaient un faible titre d'HAMA avant l'instauration du traitement par Zevalin; l'un est resté positif sans augmentation du titre, tandis que l'autre avait un titre négatif après le traitement. Trois patients présentaient des réponses HACA avant le début du traitement par Zevalin ; l'un d'entre eux a vu son titre HACA augmenter de façon marquée, tandis que les deux autres ont présenté des titres négatifs après le traitement. Parmi les trois patients qui avaient des titres négatifs d'HAMA ou d'HACA avant le schéma thérapeutique par Zevalin, deux ont développé une HAMA en l'absence de titres d'HACA et l'autre, des titres positifs d'HAMA et d'HACA après le traitement. Les signes d'immunogénicité peuvent être masqués chez les patients lymphopéniques. Il n'y a pas eu d'évaluation adéquate de HAMA et HACA à des moments tardifs, en même temps que la récupération de la lymphopénie à 6-12 mois, pour établir s'il y a masquage de l'immunogénicité à des moments précoces. Les données reflètent le pourcentage de patients dont les résultats

des tests ont été considérés positifs pour les anticorps à l'ibritumomab ou au rituximab en utilisant des dosages immunoenzymatiques cinétiques à l'ibritumomab et au rituximab.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie générale**

#### **Étude à doses répétées**

Dans une étude de 2 semaines (14 jours) sur la dose répétée d'anticorps anti-CD20 conjugués à l'yttrium non radioactif 2B8 (<sup>89</sup>Y-2B8-MX-DTPA) a été administré à des macaques de Buffon adultes une fois toutes les 48 heures à raison de 0,003 mg/kg, 0,03 mg/kg et 0,3 mg/kg pendant 7 doses. L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets pharmacotoxiques possibles et d'évaluer la toxicité *in vivo* associée à l'administration de doses multiples d'anticorps. Mis à part une diminution du nombre de lymphocytes, aucune anomalie significative n'a été observée dans tout paramètre clinique évalué qui était lié à l'administration du matériel d'essai anti-CD20 2B8 (<sup>89</sup>Y-2B8-MX-DTPA) conjugué à l'yttrium dans les conditions de l'étude.

Une dose unique de 10 mg/kg d'anticorps anti-ibritumomab murine exprimée en hybridome a également été administrée à deux macaques de Buffon pour évaluer la demi-vie de l'anticorps. Aucun effet toxique significatif ou mortalité n'a été observé dans tout paramètre clinique évalué pendant ou après l'étude qui était lié à l'administration de l'anticorps ibritumomab. La demi-vie calculée à partir de la concentration sérique d'anticorps était d'environ 4,5 jours.

#### **Cancérogénicité et génotoxicité**

Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène ou mutagène ou pour déterminer si Zevalin (ibritumomab tiuxétan) affecte la fertilité des mâles ou des femelles. En raison de l'exposition aux rayonnements ionisants provenant du radiomarqueur, le risque d'effets mutagènes et cancérigènes ne peut être exclu.

#### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Pour obtenir des renseignements sur la toxicité pour la reproduction, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)

## RENSEIGNEMENTS MÉDICAUX DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### **ZEVALIN<sup>MD</sup>**

#### **Ibritumomab tiuxétan, trousse pour préparation radiopharmaceutique de solution injectable d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 (<sup>90</sup>Y)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ZEVALIN<sup>MD</sup>**. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre condition médicale et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet de **Zevalin<sup>MD</sup>**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- Zevalin doit être utilisé par des professionnels de la santé qui ont reçu une formation appropriée sur l'utilisation des radiopharmaceutiques.
- Des décès associés à des symptômes de réaction à la perfusion sont survenus dans les 24 heures suivant la perfusion de rituximab, une partie essentielle du traitement par Zevalin. Environ 80 % des réactions mortelles à la perfusion sont survenues en association avec la première perfusion de rituximab. Les symptômes peuvent comprendre une faible concentration d'oxygène dans l'organisme (hypoxie), une accumulation de pus/sang dans les poumons (infiltrats pulmonaires), une accumulation de liquides dans les poumons et un essoufflement (syndrome de détresse respiratoire aiguë), une crise cardiaque (infarctus du myocarde), un rythme cardiaque irrégulier (fibrillation ventriculaire) ou un choc cardiaque (choc cardiogénique). Les patients qui développent des réactions graves à la perfusion doivent interrompre leur perfusion de rituximab et d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 (<sup>90</sup>Y) immédiatement, et recevoir un traitement médical approprié.
- Le traitement par Zevalin peut entraîner un nombre très faible de cellules sanguines pendant une période prolongée. Le risque d'un nombre faible de cellules sanguines peut augmenter lorsque le traitement par Zevalin est administré peu de temps (moins de 4 mois) après un traitement antérieur contenant de la fludarabine.
- Des changements au niveau des ongles, de la peau, des cheveux et des muqueuses (réactions mucocutanées) qui peuvent être graves, mettre la vie en danger ou entraîner la mort. Les patients qui développent des réactions mucocutanées doivent interrompre leur perfusion de rituximab et d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 (<sup>90</sup>Y) immédiatement, et recevoir un traitement médical approprié.
- Un cancer du sang secondaire (syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë) peut survenir rarement après la fin de votre traitement par Zevalin.
- Pour assurer une administration sécuritaire, la dose d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 (<sup>90</sup>Y) que vous recevez ne doit pas dépasser la dose maximale autorisée de 32 mCi (1 200 MBq).

#### **Pourquoi Zevalin est-il utilisé?**

Ce médicament est un produit radiopharmaceutique à usage thérapeutique.

Zevalin contient de l'ibritumomab tiuxétan. Avant l'utilisation, la solution dans le flacon est mélangée à une substance radioactive/radio-isotope appelée yttrium-90 pour fabriquer de l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 (<sup>90</sup>Y) (cette procédure est appelée radiomarquage).

Zevalin est utilisé pour traiter certains types de lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B. Il s'agit d'un cancer de certains globules blancs appelés lymphocytes B (cellules B). Zevalin est utilisé si un traitement antérieur n'a pas fonctionné ou a cessé de fonctionner.

### **Comment Zevalin agit-il?**

Zevalin, après radiomarquage à l'yttrium-90, contient la substance active appelée ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 (<sup>90</sup>Y). L'ibritumomab tiuxétan appartient à un groupe de médicaments appelés anticorps monoclonaux. L'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 (<sup>90</sup>Y) se fixe à une protéine cible appelée CD20 présente à la surface des lymphocytes B du lymphome non hodgkinien. Une fois liée, la radiation émise par l'yttrium-90 provoque la mort des lymphocytes B du lymphome non hodgkinien et des cellules cancéreuses adjacentes. L'utilisation de Zevalin implique l'exposition à des quantités de radioactivité. Votre médecin et le médecin en médecine nucléaire ont considéré que l'avantage clinique que vous tirerez de la procédure avec le radiopharmaceutique l'emporte sur le risque lié à la radiation. Si vous avez des questions sur la façon dont Zevalin agit ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, consultez votre médecin en médecine nucléaire.

### **Quels sont les ingrédients de Zevalin?**

Ingrédient médicamenteux : Ibritumomab tiuxétan.

Ingrédients non médicinaux : albumine sérique humaine, acide chlorhydrique, acide pentétique, chlorure de potassium, phosphate de potassium monobasique, acétate de sodium trihydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, phosphate de sodium dibasique dodécahydraté et eau pour injection.

### **Zevalin est offert sous les formes posologiques suivantes :**

Trousse pour préparation radiopharmaceutique d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 (<sup>90</sup>Y) pour injections. Zevalin contient 3,2 mg d'ibritumomab tiuxétan dans 2 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % (1,6 mg/mL).

### **Ne prenez pas Zevalin si :**

- vous avez une allergie (hypersensibilité) à l'ingrédient actif (ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 [<sup>90</sup>Y]) ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament.
- Vous avez 25 % ou plus des cellules de la moelle osseuse touchées par le lymphome ou êtes un patient dont la moelle osseuse pourrait avoir de la difficulté à se rétablir du traitement.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Zevalin, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Discutez de toute affection ou de tout problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si :**

- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. L'exposition aux radiations pendant la grossesse peut nuire à un enfant à naître. Les femmes pouvant devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace et éviter de devenir enceintes pendant le traitement par Zevalin, et pendant 12 mois après le traitement.
- Vous êtes un homme dont la partenaire de sexe féminin est en âge de procréer. Les patients de sexe masculin doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 12 mois après la fin du traitement.
- Vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si Zevalin passe dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu.
- Vous êtes âgé de moins de 18 ans; on ignore si Zevalin est sûr et efficace chez les enfants.
- Vous présentez un nombre faible de cellules sanguines (nombre absolu de neutrophiles, nombre de plaquettes), une tumeur maligne de la moelle osseuse, une diminution du nombre de cellules de la moelle osseuse et un échec du prélèvement de cellules souches.
- Vous présentez les symptômes d'une réaction allergique grave, y compris un taux faible d'oxygène dans le sang, la présence de liquide dans les poumons, une difficulté respiratoire grave, des troubles du rythme

cardiaque, une crise cardiaque et une perturbation des fonctions corporelles liée à un déclin soudain de la fonction cardiaque. Les perfusions de rituximab ou de Zevalin doivent être interrompues, et vous devez recevoir un traitement médical approprié.

- Vous avez reçu un traitement anticancéreux antérieur (chimiothérapie).
- Vous remarquez une réaction de la peau ou des muqueuses, pendant ou après le traitement par Zevalin ou rituximab (informez immédiatement votre médecin).

#### **Autres mises en garde que vous devez connaître**

- Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Zevalin si vous avez eu certains autres types de traitement par anticorps avant de commencer à prendre Zevalin; vous pourriez être plus susceptible de présenter une réaction allergique (hypersensibilité). Vous pourriez donc devoir effectuer un test de dépistage d'anticorps spéciaux. Votre médecin vous indiquera si cela s'applique à vous.
- Il est possible que Zevalin ait une incidence sur votre capacité à conduire et à manipuler des outils ou des machines, car les étourdissements sont un effet secondaire fréquent. Ne conduisez pas et ne manipulez pas de machines avant de vous sentir mieux.
- Après le traitement par Zevalin, vous aurez probablement une période de diminution du nombre de cellules sanguines. Chez certains patients, le nombre de cellules sanguines peut devenir très faible. Un nombre faible de globules blancs peut diminuer votre capacité à combattre les infections. Un nombre faible de globules rouges peut causer de la fatigue. Un nombre faible de plaquettes peut causer des difficultés à former des caillots sanguins et entraîner une augmentation des ecchymoses, ou des saignements. Un nombre faible de cellules sanguines peut survenir jusqu'à 2 mois après la fin du traitement par Zevalin et le nombre peut demeurer faible pendant quelques semaines. Votre corps est habituellement capable de récupérer un nombre de cellules sanguines normal dans les quelques semaines suivant cette période de diminution du nombre de cellules sanguines.
- Un nombre très faible de cellules sanguines peut entraîner des complications graves ou potentiellement mortelles, comme des infections. Certains patients ont eu besoin de transfusions ou ont reçu des médicaments pour aider le nombre de leurs cellules sanguines à se rétablir plus rapidement. Votre médecin pourrait vous donner des instructions spéciales si le nombre de cellules sanguines devient très faible.

#### **Précautions à prendre après avoir reçu Zevalin :**

- Le traitement par Zevalin peut causer une réaction allergique grave et potentiellement mortelle. Cette réaction grave survient généralement lors de la première administration de rituximab. Demandez à votre médecin des renseignements sur le rituximab à l'intention des patients pour obtenir des informations importantes sur les effets secondaires associés au rituximab. La quantité de radiation à laquelle votre corps sera exposé pendant le traitement par Zevalin est plus petite que celle qu'il recevrait pendant une radiothérapie. Avec le type de radioactivité de Zevalin (émission bêta pure), il n'y a aucun effet direct de la radiation à l'extérieur du corps. Vous n'exposez pas d'autres personnes à des radiations. Les effets de Zevalin demeurent principalement dans votre corps et vos liquides organiques, comme l'urine et le sang. Une petite partie de la radioactivité quittera votre corps par votre urine. Le reste se décomposera dans le corps, en ne laissant aucun résidu radioactif. Observez certaines précautions de sécurité pendant la semaine suivant le traitement par la dose thérapeutique de Zevalin, afin de minimiser toute exposition potentielle aux radiations chez d'autres personnes. Si vous avez des questions concernant les précautions énumérées ci-dessous ou sur la participation à une activité particulière, assurez-vous d'en discuter avec votre médecin.
- Après le traitement par Zevalin, et si votre médecin prévoit vous traiter avec un autre anticorps, veuillez informer votre médecin de votre traitement par Zevalin. Cela permettra d'éviter une réaction allergique

possible (hypersensibilité).

- Après avoir reçu Zevalin, suivez les instructions de votre médecin et les lignes directrices contenues dans ce feuillet concernant le retour à la maison et au travail.

#### **Des précautions de sécurité doivent être suivies pendant 7 jours après l'administration de Zevalin**

- Lavez-vous soigneusement les mains après avoir utilisé la salle de bains.
- Utilisez un condom pendant les rapports sexuels pour éviter le transfert de liquides organiques.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

#### **Les produits qui suivent peuvent interagir avec Zevalin :**

- Si vous prenez des anticoagulants ou d'autres médicaments qui interfèrent avec la coagulation sanguine, comme la warfarine, l'acide acétylsalicylique, des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène et le naproxène, ou des inhibiteurs de la COX-2 comme le célécoxib, votre médecin devra surveiller attentivement votre nombre de cellules sanguines et votre nombre de plaquettes, pendant et après avoir reçu Zevalin.

#### **Comment prendre Zevalin :**

- Zevalin sera administré par voie intraveineuse (dans votre veine) sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation sécuritaire des radiopharmaceutiques.
- Le traitement par Zevalin est un traitement unique comprenant deux visites à l'hôpital, à environ une semaine d'intervalle.
- En général, vous n'avez pas besoin de faire de préparations spéciales avant de commencer le traitement par Zevalin. Vous pouvez poursuivre vos activités normales et votre régime alimentaire habituel. Vous pouvez également porter vos vêtements habituels pour recevoir vos traitements. Votre médecin ou votre infirmière pourrait avoir des suggestions ou recommandations précises à suivre.

**Lors de votre première visite (jour 1),** vous recevrez un traitement par rituximab. Le rituximab est administré avant Zevalin pour permettre à Zevalin de mieux cibler les cellules du lymphome dans votre corps. Le rituximab est administré par perfusion intraveineuse, ce qui signifie que le médicament est administré au goutte-à-goutte dans une veine. La perfusion peut prendre plusieurs heures.

**Lors de votre deuxième visite (jours 7, 8 ou 9),** vous recevrez une deuxième perfusion de rituximab. Dans les 4 heures suivant l'administration de cette deuxième perfusion de rituximab, vous recevrez votre traitement par Zevalin. Zevalin radiomarqué est administré par perfusion intraveineuse pendant 10 minutes.

**Important :** Vous devez recevoir le rituximab avant de pouvoir recevoir Zevalin. Veuillez demander à votre médecin les renseignements sur le médicament à l'intention des patients recevant du rituximab pour obtenir des informations importantes sur ce produit.

#### **Dose habituelle**

Le médecin calculera votre dose individuelle. Cela dépend de votre poids corporel et du nombre de plaquettes dans votre sang.

#### **Dose recommandée**

Le traitement par Zevalin (ibritumomab tiuxétan) est administré en deux étapes :

L'étape 1 est une perfusion intraveineuse unique de 250 mg/m<sup>2</sup> de rituximab (non comprise dans la trousse de Zevalin).

L'étape 2 suit l'étape 1 de 7-9 jours et consiste en une deuxième perfusion de 250 mg/m<sup>2</sup> de rituximab peu de temps (dans les 4 heures) avant 0,4 mCi/kg d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 (<sup>90</sup>Y) administré en une perfusion



intraveineuse de 10 minutes.

La dose prescrite, mesurée et administrée d'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium (<sup>90</sup>Y) ne doit pas dépasser la dose maximale absolue autorisée de 32,0 mCi (1 200 MBq), peu importe le poids corporel du patient.

Votre médecin obtiendra votre nombre complet de cellules sanguines et votre nombre de plaques chaque semaine pendant au moins 12 semaines, après la fin du traitement par Zevalin. Certains patients peuvent avoir besoin d'une surveillance plus fréquente. Discutez avec votre médecin de tous les détails de votre traitement de suivi.

#### **Durée de la procédure**

Votre spécialiste en médecine nucléaire vous informera de la durée habituelle de la procédure.

#### **Surdosage :**

Un surdosage est peu probable. Toutefois, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Zevalin, veuillez les poser au spécialiste en médecine nucléaire qui supervise la procédure.

#### **Quels sont les effets secondaires possibles associés à l'utilisation de Zevalin?**

En prenant Zevalin, vous pourriez présenter des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si vous présentez tout effet secondaire qui n'est pas énuméré ici, informez-en votre professionnel de la santé.

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Faiblesse
- Nausées, vomissements
- Infection
- Frissons
- Fièvre
- Douleur abdominale ou générale
- Essoufflement
- Maux de tête
- Diminution du nombre de cellules sanguines : globules rouges (anémie), globules blancs (neutropénie) et plaquettes (thrombocytopenie).

Effets secondaires fréquents (pouvant toucher entre 1 personne sur 100 et jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Mal de gorge
- Étourdissements, troubles du sommeil
- Toux, congestion nasale, difficulté à respirer
- Mal de dos
- Bouffées vasomotrices
- Tension artérielle faible (hypotension)
- Diarrhée
- Perte de poids, perte d'appétit (anorexie)
- Hypertrophie abdominale
- Constipation
- Ecchymoses (ecchymose)
- Enflure des mains, des chevilles, des pieds (œdème périphérique), des lèvres, de la langue, des paupières (œdème de Quincke)
- Douleurs articulaires et musculaires (arthralgie et myalgie)
- Démangeaisons, éruption cutanée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Discutez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
<b>Fréquents</b> (moins de 1 patient sur 10, mais plus de 1 patient sur 100) : Réaction allergique Selles noires goudronneuses Fièvre élevée Infection Pauses prolongées dans la respiration pendant le sommeil		√ √ √ √ √	
<b>Peu fréquents</b> (moins de 1 patient sur 100, mais plus de 1 patient sur 1 000) : Difficulté à respirer Urticaire ou enflure sous la peau Rythme cardiaque rapide Saignements vaginaux inhabituels (hémorragie) Vomissements de sang		√ √ √ √ √	
<b>Rares</b> (moins de 1 patient sur 1 000, mais plus de 1 patient sur 10 000) : Réactions cutanées ou des muqueuses		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas répertorié ici, ou qui devient assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, informez-en votre professionnel de la santé.

#### Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/droque.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou  
 En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la façon de prendre en charge vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

Conservez la trousse de Zevalin au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans son emballage d'origine, afin de la protéger de la lumière. Ne la congélez pas. Administrez dans les 8 heures suivant le radiomarquage.

#### Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

- **Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur Zevalin :** Discutez avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé et qui renferme renseignements sur le médicament à l'intention des patients en visitant le site Web de Santé Canada; <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits->

[sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](https://sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); le site Web du fabricant <http://www.auropharma.ca>, ou en composant le 1 855 648-6681.

Ce dépliant a été préparé par

**Auro Pharma inc.**

3700 Steeles Avenue West, Bureau n° 402

Woodbridge (Ontario) L4L 8K8

Canada.

Dernière révision : 17 novembre 2023

<sup>MD</sup> Zevalin est une marque déposée d'Acrotech Biopharma inc., utilisée sous licence par Auro Pharma inc.