



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1924

BUENOS AIRES, **11 ABR 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000702-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ZEVAMAB / IBRITUMOMAB TIUXETAN, Forma farmacéutica y concentración: EQUIPO REACTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE UN RADIOFÁRMACO PARA INFUSIÓN 1,6 mg/ml, aprobada por Certificado N° 52.394.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

①
H



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

1924

Que a fojas 167 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZEVAMAB / IBRITUMOMAB TIUXETAN, Forma farmacéutica y concentración: EQUIPO REACTIVO PARA LA PREPARACION DE UN RADIOFARMACO PARA INFUSION 1,6 mg/ml, aprobada por Certificado N° 52.394 y Disposición N° 5041/05, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 95 a 163.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5041/05 los prospectos autorizados por las fojas 95 a 117, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

9

H



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1924**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.394 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000702-13-3

DISPOSICIÓN N°

1924

js

9


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1924**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.394 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZEVAMAB / IBRITUMOMAB TIUXETAN,
Forma farmacéutica y concentración: EQUIPO REACTIVO PARA LA PREPARACION DE UN RADIOFARMACO PARA INFUSION 1,6 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5041/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004755-05-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5206/10.-	Prospectos de fs. 95 a 163, corresponde desglosar de fs. 95 a 117.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.394

H



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **11 ABR 2013**, del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-000702-13-3

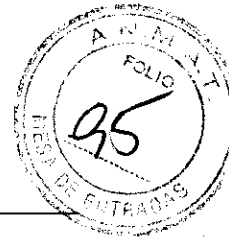
DISPOSICIÓN N°

js

11924


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1927



Proyecto de Prospecto

Zevamab®
Ibritumomab tiuxetan 1,6mg/ml

Equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para infusión

Venta Bajo Receta Archivada

Elaborado en los Estados Unidos de Norteamérica

FORMA FARMACÉUTICA

Equipo reactivo para la preparación de un radiofármaco para infusión.

COMPOSICIÓN

I.- Vial de ibritumomab tiuxetan

Cada ml de solución contiene:

Ibritumomab tiuxetan (*) 1,6 mg

Un vial contiene 3,2 mg de Ibritumomab tiuxetan en 2 ml de solución.

Excipientes: cloruro de sodio – agua para inyección csp 1 vial

(*) anticuerpo IgG1 monoclonal murino producido a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino obtenida por tecnología de ADN recombinante y conjugada con el agente quelante MX-DTPA.

II.-Vial de acetato de sodio

Cada ml de solución contiene:

Acetato de sodio – agua para inyección csp 1 vial

III.-Vial con solución tampón

Cada ml de solución contiene:

Albúmina humana – cloruro de sodio- fosfato sódico dibásico (dodecahidrato)-ácido pentético- fosfato de potasio dihidrogenado- cloruro de potasio – hidróxido de sodio- ácido clorhídrico (para ajustar el pH) – agua para inyección- csp 1 vial

Zevamab se suministra en forma de equipo para la preparación de ibritumomab tiuxetan radiomarcado con itrio-90. El equipo contiene un vial con ibritumomab tiuxetan, un vial de acetato de sodio, un vial de formulación tampón y un vial de reactivo vacío.

Tras el radiomarcado, la formulación final contiene 2,08 mg de ibritumomab tiuxetan [⁹⁰Y] en un volumen total de 10 ml.

La solución final radiomarcada de Zevamab contiene (dependiendo de la concentración radioactiva) hasta 20 mg de acetato de sodio por dosis (ver: "advertencias y precauciones especiales de empleo").

BAILEY S.A.
Ricardo GUTIÉRREZ (67505640) Muñoz
VERÓNICA CASARÓ
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 12 444

BAILEY S.A.
YALERIA WILBER
FARMACÉUTICA
APODERADA



un efecto temporal; la recuperación de las células B normales empezó en un plazo de 6 meses, y la mediana del recuento de células B se normalizó en el término de los 9 meses siguientes al tratamiento.

Seguridad y eficacia clínica: la seguridad y la eficacia del régimen terapéutico de Zevamab se evaluaron en dos ensayos multicéntricos en los que participaron un total de 197 sujetos. El régimen terapéutico de Zevamab se administró en dos fases (véase la sección “**Posología y forma de administración**”). En un tercer estudio en el que participaron un total de 30 pacientes con trombocitopenia leve (recuento de plaquetas de 100.000 a 149.000/mm³) se definió aún más la eficacia y la seguridad de una variación del régimen terapéutico de Zevamab utilizando una actividad reducida de ibritumomab tiuxetan -[⁹⁰Y].

El estudio 1 constaba de un único grupo de 54 pacientes con linfoma folicular en recaída refractario al tratamiento con rituximab. Se consideró refractarios a los pacientes cuyo último tratamiento previo con rituximab no había producido una respuesta completa o parcial, o si el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad (TPE) había sido menor de 6 meses. El criterio de valoración principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) utilizando los criterios de respuesta del taller internacional, “International Workshop Response Criteria” (IWRC, por sus siglas en inglés). Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad (TPE) y la duración de la respuesta (DR). En un análisis secundario en el que se comparó la respuesta objetiva al régimen terapéutico de Zevamab con aquella observada con el tratamiento más reciente con rituximab, la mediana de la duración de la respuesta después del régimen terapéutico con Zevamab fue de 6 meses frente a 4 meses. En la Tabla 1 se resumen los datos de eficacia de este estudio.

El estudio 2 fue un estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico, en el que se comparó el régimen terapéutico de Zevamab con el tratamiento con rituximab. El ensayo se realizó en 143 pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular o de bajo grado en recaída o refractario, o LNH de células B transformadas. Un total de 73 pacientes recibieron el régimen terapéutico de Zevamab y 70 pacientes fueron tratados con cuatro dosis semanales de rituximab 375 mg/m² como infusión IV. El criterio de valoración principal de eficacia del estudio fue la determinación de la TRG utilizando los criterios de respuesta del taller internacional (véase la Tabla 1). La TRG fue significativamente más alta (80% frente al 56%, p = 0,002) en los pacientes tratados con el régimen terapéutico de Zevamab. No hubo diferencias significativas en los criterios de valoración secundarios, la duración de la respuesta y el tiempo hasta la progresión, entre los dos grupos de tratamiento.

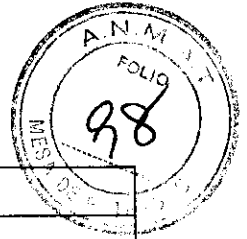
Tabla 1. Resumen de los datos de eficacia¹ en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular o de bajo grado en recaída o refractario, o LNH de células B transformadas

[Handwritten signature]

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

	Estudio 1	Estudio 2
--	-----------	-----------

BAYER S.A.
Ricardo...
VENECIA CASARO
FARMACIA
CO-OPERATIVA UNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL...



	Estudio 1	Estudio 2	
	Régimen terapéutico con Zevamab N = 54	Régimen terapéutico con Zevamab N = 73	rituximab N= 70
Tasa de respuesta global (%)	74	80	56
Tasa de respuesta completa (%)	15	30	16
Tasa de RCnc ² (%)	0	4	4
Mediana de DR ^{3,4} (Meses) [Rango ⁵]	6,4 [0,5-24,9+]	13,9 [1,0-30,1+]	11,8 [1,2-24,5]
Mediana del TPE ^{3,6} (Meses) [Rango ⁵]	6,8 [1,1-25,9+]	11,2 [0,8-31,5+]	10,1 [0,7-26,1]

¹ IWRC: International Workshop Response Criteria (criterios de respuesta del taller internacional)

² RCnc: Respuesta completa no confirmada

³ Valor estimado con el rango observado.

⁴ Duración de la respuesta: intervalo comprendido desde el comienzo de la respuesta hasta la progresión de la enfermedad.

⁵ "+" indica respuesta continuada

⁶ Tiempo hasta la progresión de la enfermedad: intervalo comprendido desde la primera infusión hasta la progresión de la enfermedad.

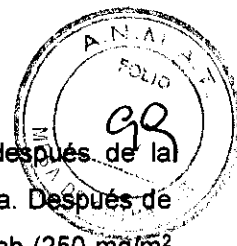
El estudio 3 se realizó en un único grupo de 30 pacientes con LNH de bajo grado, folicular o de células B transformadas, en recaída o refractario, que tenían trombocitopenia leve (recuento de plaquetas de 100.000 a 149.000 células/mm³). Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que tenían infiltración linfomatosa de la médula ósea igual o superior al 25% y/ afectación de reserva de la médula ósea si presentaban alguno de los antecedentes siguientes: tratamiento mieloblástico previo de soporte con células madre, radiación previa con haz externo de más del 25% de la médula activa; recuento de plaquetas <100.000 células/mm³; o recuento de neutrófilos <1.500 células/mm³. En este estudio se utilizó una modificación del régimen de tratamiento con Zevamab con menor actividad de Zevamab [⁹⁰Y] por peso corporal (11 MBq/kg). Se observaron respuestas clínicas duraderas objetivas [TRG 67% (IC 95%: 48-85%), mediana de DR 11,8 meses (rango: 4-17 meses)], con una mayor incidencia de toxicidad hematológica (ver: "Reacciones adversas") que en los estudios 1 y 2.

El Estudio 4 investigó la eficacia y seguridad de Zevamab como tratamiento de consolidación en pacientes con linfoma folicular avanzado que habían respondido a una quimioterapia de primera línea. Los principales criterios de inclusión fueron: CD20- linfoma folicular de grado 1 o 2; estadio III o IV en el momento del diagnóstico; recuento de células de sangre periférica normal; <25% de afectación de la

BAYER
VALERIA
FARMACIA
APODERADA

INSTITUTO GONZALEZ VILLALBA
VERONICA CASARÓ
FARMACIA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PRO

1824



médula ósea; edad \geq 18 años, y respuesta completa (RC / RCnc) o parcial (RP) después de la quimioterapia de primera línea evaluada por examen físico, TC o biopsia de médula ósea. Después de completar la terapia de inducción, los pacientes fueron randomizados para recibir Zevamab (250 mg/m² de rituximab en el día -7 y en el día 0 seguido en el día 0 por Zevamab 0,4 mCi / kg, la dosis máxima de 32 mCi; [n= 208]) o ningún tratamiento adicional (control, n= 206).

Las terapias de inducción incluyen CVP n= 106, CHOP (parecido) n= 188, combinaciones de fludarabina n= 22, el clorambucilo n= 39 y combinaciones de quimioterapia de rituximab n= 59. Con un tiempo medio de seguimiento de 2,9 años, el tiempo medio de supervivencia libre de progresión (SLP) aumentó de 13,5 meses (control) a 37 meses (Zevamab, p <0,0001; HR 0,465). Para los subgrupos de pacientes en RP o RC después de la inducción, el tiempo medio de SLP fue del 6,3 contra 29,7 meses (p<0,0001; HR 0,304) y 29,9 contra 54,6 meses (p = 0,015, HR 0,613) respectivamente. Después de la consolidación de Zevamab, el 77% de los pacientes en RP después de la terapia de inducción se convirtió a RC. En total, el 87% de los pacientes consiguió RC, de los cuales el 76% fueron RC y el 11% RCnc.

Propiedades farmacocinéticas

En pacientes tratados con infusiones intravenosas de 250 mg/m² de rituximab, seguidas de inyecciones intravenosas de 15 MBq/kg de Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y], la mediana de la vida media efectiva en suero de ibritumomab tiuxetan fue de 28 horas.

Como él [⁹⁰Y] forma un complejo estable con ibritumomab tiuxetan, la biodistribución del fármaco radiomarcado sigue la del anticuerpo. La radiación de las partículas beta emitidas por el [⁹⁰Y] afecta a un radio de 5 mm alrededor del isótopo.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelan un riesgo especial para los seres humanos en base a los estudios de toxicidad con dosis únicas y repetidas.

Los estimativos de la dosis de radiación en humanos obtenidos a partir de los estudios de biodistribución realizados en ratones con ibritumomab tiuxetan radiomarcado con [⁹⁰Y] o con [¹¹¹In] arrojaron una predicción de radiación aceptable para el tejido humano normal, con niveles limitados de radiación del esqueleto y la médula ósea. El enlace de tiuxetan quelado forma un complejo estable con los radioisótopos itrio-90 e indio-111 y sólo cabe esperar una degradación despreciable por radiólisis.

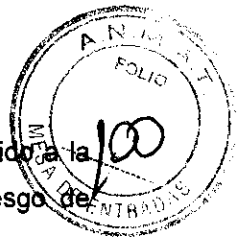
Los estudios de toxicidad con dosis únicas y repetidas del compuesto no radiactivo, realizados en monos cinomolgus no indicaron ningún otro riesgo, aparte de la esperada depleción de células B provocada por la utilización de ibritumomab tiuxetan sólo o en asociación con rituximab.

No se han realizados estudios sobre toxicidad reproductiva y del desarrollo. (ver: "**Advertencias y precauciones especiales de empleo**").

En Estudios Clínicos el Zevamab radiomarcado [⁹⁰Y] luego del tratamiento previo con rituximab provee una dosis importante de radiación a los testículos. La dosis de radiación a los ovarios no ha sido establecida. Existe un riesgo potencial de que el Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y] posterior al tratamiento previo con rituximab pueda causar efectos tóxicos de las gónadas tanto a los hombres como a las mujeres (ver: "**Advertencias y precauciones especiales de empleo**" y "**embarazo y lactancia**").

BAYER
VALERIA WILSON
FARMACÉUTICA
APODERADA

Ricardo Gutiérrez Pérez (B. 03/07/80) Médico
VERONICA CASARDO
APROBADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 11111111



No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico y carcinogénico de Zevamab. Debido a la exposición a radiación ionizante derivada del radiomarcaje, deberá tenerse en cuenta el riesgo de efectos mutagénicos y carcinogénicos.

Dosimetría de la radiación

El Itrio-90 se degrada mediante la emisión de partículas beta de alta energía, con una vida media física de 64,1 horas (2,67 días). El producto derivado de la degradación radiactiva es el Zirconio-90 estable. El alcance de la emisión beta (χ_{90}) del itrio-90 en tejido es de 5 mm.

Los análisis de la estimación de dosis de radiación absorbida se realizaron utilizando técnicas cuantitativas de imagen con Zevamab marcado con el emisor gamma Indio-111 [^{111}In], extracción de muestras de sangre y el programa informático MIRDSE3. La dosis necesaria para técnicas de imagen de Zevamab marcado con [^{111}In] se administró en todos los casos inmediatamente después de una infusión de rituximab en dosis de 250 mg/m² para disminuir las células CD20+ periféricas y optimizar la biodistribución. Después de la administración de Zevamab radiomarcado con [^{111}In], se realizaron barridos de cuerpo entero analizando los datos hasta en 8 momentos distintos, obteniéndose imágenes anteriores y posteriores. Se extrajeron muestras de sangre, utilizadas para calcular los tiempos de permanencia en la médula roja, hasta en ocho lecturas diferentes.

Basándose en estudios de dosimetría con Zevamab radiomarcado con [^{111}In], se calculó la dosimetría de la radiación estimada para cada órgano tras la administración de Zevamab radiomarcado con [^{90}Y] a dosis de 15 MBq/kg y 11 MBq/kg, según la Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) (Tabla 2). Las dosis estimadas de radiación absorbida para órganos normales estuvieron muy por debajo de los límites superiores de seguridad reconocidos. Los resultados de la dosimetría de pacientes individuales no fueron predictivos de la toxicidad causada por Zevamab radiomarcado con [^{90}Y] y, por consiguiente, no se recomienda la realización rutinaria de dosimetrías.

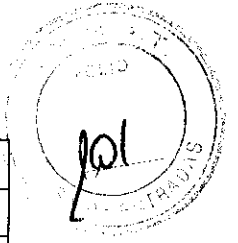
Tabla 2 Dosis estimadas de radiación absorbida por Zevamab marcado con [^{90}Y]

Órgano	[^{90}Y]-Zevamab mGy/MBq	
	Mediana	Intervalo
Bazo ¹	9,4	1,8 - 20,0
Testículos ¹	1,5	1,0 - 4,3
Hígado ¹	4,8	2,9 - 8,1
Pared del intestino grueso inferior ¹	4,7	3,1 - 8,2
Pared del intestino grueso superior ¹	3,6	2,0 - 6,7
Pared cardíaca ¹	2,9	1,5 - 3,2
Pulmones ¹	2,0	1,2 - 3,4
Intestino delgado ¹	1,4	0,8 - 2,1
Médula ósea roja ²	1,3	0,6 - 1,8
Pared de la vejiga urinaria ³	0,9	0,7 - 1,3

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
 FARMACEUTICA
 APODERADA

BAYER S.A.
 Ricardo G... (S18-580) M...
 VERÓNICA...
 COORDINADORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL...

7924



Superficies óseas ²	0,9	0,5 - 1,2
Ovarios ³	0,4	0,3 - 0,5
Útero ³	0,4	0,3 - 0,5
Suprarrenales ³	0,3	0,2 - 0,5
Cerebro ³	0,3	0,2 - 0,5
Mamas ³	0,3	0,2 - 0,5
Pared de la vesícula biliar ³	0,3	0,2 - 0,5
Músculo ³	0,3	0,2 - 0,5
Páncreas ³	0,3	0,2 - 0,5
Piel ³	0,3	0,2 - 0,5
Estómago ³	0,3	0,2 - 0,5
Timo ³	0,3	0,2 - 0,5
Tiroides ³	0,3	0,2 - 0,5
Riñones ¹	0,1	0,0 - 0,3
Cuerpo total ³	0,5	0,4 - 0,7

1 Región de interés : el órgano

2 Región de interés : el sacro

3 Región de interés: cuerpo total

POSOLOGÍA. Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Zevamab radiomarcado con [90Y] sólo debe ser recibido, manipulado y administrado por personal calificado y preparado cumpliendo las normas de seguridad radioactiva y de calidad farmacéutica (ver: "Advertencias y Precauciones especiales de empleo" e "Instrucciones de uso/ manipulación y eliminación").

La solución preparada para perfusión debe administrarse lentamente por vía intravenosa, durante 10 minutos. No debe administrarse en forma de bolo intravenoso.

La solución de Zevamab radiomarcado con [90Y] debe prepararse como se indica en la sección "Instrucciones de uso / manipulación y eliminación".

Antes de la administración al paciente, debe comprobarse el porcentaje de radioincorporación de Zevamab marcado con [90Y] según el procedimiento que se señala en la sección "Instrucciones de uso / manipulación y eliminación".

La preparación no debe administrarse si la pureza radioquímica promedio es menor del 95%.

El Zevamab radiomarcado con [90Y] debe ser inyectado interrumpiendo el flujo de la bolsa de infusión y administrándolo directamente en la línea. Debe haber en la línea entre el paciente y el envase de infusión un filtro de baja afinidad proteica de 0,2 o 0,22 micrones. Tras la infusión de Zevamab

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Zevamab_CCDS10-11CC

BAYER S.A.
Ricardo CASANOVA - (INGENIERO) M.D.
VERÓNICA CASANOVA
FARMACEUTICA
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N.º 10.111



1924

radiomarcado con [⁹⁰Y] la línea debe ser lavada con al menos 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

Régimen de dosis:

Zevamab debe utilizarse previo tratamiento con rituximab.

La guía detallada sobre el empleo de rituximab debe consultarse en su correspondiente prospecto de envase.

El tratamiento consiste en la administración intravenosa de dos dosis de rituximab y una dosis de Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y] en el siguiente orden:

- Día 1: infusión intravenosa de rituximab de 250 mg/m² de rituximab.
- Día 7, 8 ó 9:
 - infusión intravenosa de de 250 mg/m² de rituximab poco antes (en 4 horas) de la administración de la solución de Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y].
 - infusión intravenosa durante 10 minutos e Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y].

La dosis de radioactividad recomendada para pacientes que reciben solución de Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y] es:

- Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) indolente o transformado, de células B CD20+ en recaída o refractario:
 - pacientes con un recuento de plaquetas de 150.000/mm³ y mayor: 15 MBq de solución de Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y] por kg de peso corporal.
 - pacientes con menos de 150.000 pero mayor de 100.000 plaquetas/mm³: 11 MBq de solución de Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y] por kg de peso corporal

La dosis máxima no debe exceder los 1200 MBq.

Uso repetido: No se dispone de datos sobre tratamientos repetidos de pacientes con Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y].

- Terapia de consolidación luego de la inducción de remisión en pacientes con linfoma folicular no sometidos previamente a terapia:
 - pacientes con un recuento de plaquetas de 150.000/mm³ y mayor: 15 MBq de solución de Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y] por kg de peso corporal hasta un máximo de 1200 MBq.
 - pacientes con menos de 150.000 plaquetas/mm³: (ver sección: "Advertencias y Precauciones especiales de empleo").

Uso repetido: No se dispone de datos sobre el pretratamiento de pacientes con Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y].

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

Ricardo G...
VERGILIO CASANO
COLEGIADO EN LA
MATRICULA POLICIAL

11924



Uso en pacientes menores de 18 años

No se ha establecido la seguridad y efectividad de la medicación en pacientes menores de 18 años de edad por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Uso en pacientes adultos mayores

Se dispone de datos limitados en pacientes adultos mayores (edad \geq 65 años). No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a ibrutumomab tiuxetan, cloruro de itrio, o a cualquiera de los excipientes.
- Hipersensibilidad a rituximab o a otras proteínas murinas
- Embarazo y lactancia (ver: "Embarazo y Lactancia").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se debe consultar también la información para prescribir de rituximab, ya que Zevamab se utiliza después del pretratamiento con rituximab (ver: "posología. y forma de administración").

La solución de Zevamab radiomarcado [^{90}Y] sólo debe ser recibida, manejada y administrada por personal calificado con la correspondiente autorización gubernamental para el uso y manipulación de radionucleidos dentro de un entorno clínico adecuado. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o autorizaciones correspondientes por parte de los organismos oficiales competentes. Los radiofármacos sólo deben ser preparados por el usuario cumpliendo tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Se deberán tomar las correspondientes precauciones de asepsia, en cumplimiento de los requisitos de las buenas prácticas de fabricación para productos farmacéuticos.

Las infusiones deben administrarse bajo la estrecha supervisión de un médico experimentado y con instalaciones apropiadas de reanimación e inmediatamente disponibles (para precauciones con radiofármacos ver "Posología y forma de administración" e "Instrucciones de uso/ manipulación y eliminación").

Zevamab radiomarcado con [^{90}Y] no debe administrarse a los pacientes con posibilidades de desarrollar toxicidad hematológica que puedan suponer un riesgo para la vida.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

Ricardo Gutiérrez
VERÓNICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL

11924



Zevamab no deberá ser administrado a pacientes indicados a continuación ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia del mismo:

- Pacientes con infiltración de la médula ósea por células linfomatosas en una proporción superior al 25%,
- Pacientes tratados previamente con radioterapia externa sobre más del 25% de la médula ósea activa
- Pacientes con linfoma no-Hodgkin indolente o transformado, CD20+ en recaída o refractario con recuento de plaquetas $<100.000 / \text{mm}^3$.
- Pacientes con linfoma folicular no tratados previamente que reciben Zevamab como terapia de consolidación luego de la inducción de remisión, con un recuento de plaquetas $<150.000 / \text{mm}^3$.
- Pacientes con recuento de neutrófilos $<1.500 / \text{mm}^3$.
- Pacientes que han recibido previamente un trasplante de médula ósea o de células madre de apoyo.

- Toxicidad Hematológica

Deberá prestarse especial precaución en los casos de depleción de médula ósea. En la mayoría de los pacientes la administración de Zevamab (luego del pretratamiento con rituximab) ocasiona una citopenia severa y prolongada, la cual es generalmente reversible (ver: "**Reacciones Adversas**"). Deben ser efectuados recuentos semanales completos de células sanguíneas y de plaquetas luego del tratamiento con Zevamab hasta la recuperación de los niveles establecidos o los clínicamente indicados.

El riesgo de toxicidad hematológica puede incrementarse luego de terapia previa con regímenes que contienen fludarabina (para más detalles ver: "**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**").

- Tratamiento con factores de crecimiento

Los pacientes no deberán recibir tratamiento con factor de crecimiento, tal como G-CSF durante las tres semanas previas a la administración con Zevamab, así como durante las dos semanas posteriores a la finalización del tratamiento con el fin de poder evaluar la correcta reserva de médula ósea y debido a la potencial sensibilidad a la radiación que poseen las células mieloides de rápida división (ver: "**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**").

- Anticuerpos humanos antimurinos

En los pacientes que hayan recibido proteínas de origen murino antes del tratamiento con Zevamab deberá analizarse la presencia de anticuerpos humanos antimurinos (HAMA). Los pacientes que hayan desarrollado HAMA pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con Zevamab u otras proteínas de origen murino.

Luego del uso de Zevamab el paciente debe ser por lo general analizado por HAMA previo a todo tratamiento subsiguiente con proteínas de origen murino.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGHEI
FARMACÉUTICA
APODERADA

PLB_Zevamab_CCDS10-11CC

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez (RIBER) Montevideo
VERÓNICA CASARÓ
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N.º 12.211

1924



- Reacciones de infusión.

Pueden presentarse reacciones de infusión durante o después de la infusión de Zevamab luego del pretratamiento con rituximab, entre los signos y síntomas de las reacciones a la infusión pueden incluirse: vértigo, tos, náuseas, vómitos, rash, prurito, taquicardia, astenia, pirexia y escalofríos intensos (ver: "**Reacciones Adversas**"). En caso de reacciones a la infusión severas el tratamiento deberá ser interrumpido inmediatamente.

- Reacciones de Hipersensibilidad

Se han informado frecuentemente reacciones de hipersensibilidad luego de la administración de Zevamab. Reacciones de hipersensibilidad severas incluyendo anafilaxis ocurren en menos del 1% de los pacientes (ver "**Reacciones Adversas**"). En caso de ocurrir reacciones de hipersensibilidad deberá interrumpirse la administración de Zevamab inmediatamente. Hay que tener a mano medicamentos para el tratamiento de las reacciones por hipersensibilidad, tales como adrenalina, antihistamínicos y corticosteroides, para su empleo inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de rituximab o Zevamab radiomarcado.

- Anticoncepción

No se han realizado estudios experimentales a largo plazo en animales sobre los efectos en la fertilidad y la función reproductora. Existe un peligro potencial de que el Zevamab radiomarcado con [90Y] pueda causar efectos tóxicos a las gónadas femeninas y masculinas. Dada la naturaleza del medicamento, las mujeres en edad fértil y también los varones deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Zevamab y los 12 meses siguientes (ver "**Embarazo y Lactancia**" y "**Datos Preclínicos de seguridad**").

- Inmunización

No se ha investigado la seguridad y eficacia de la inmunización con ninguna vacuna, especialmente con las vacunas de virus vivos, después del tratamiento con Zevamab. Debido al riesgo potencial de desarrollar infecciones virales no es recomendable administrar vacunas de virus vivos a pacientes que hayan recibido recientemente Zevamab (ver: "**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**"). Deberá considerarse la posibilidad de que luego de un tratamiento con Zevamab pueda generar una respuesta humoral primaria o anamnésica a cualquier vacuna luego de un tratamiento con Zevamab.

- LNH con participación del SNC

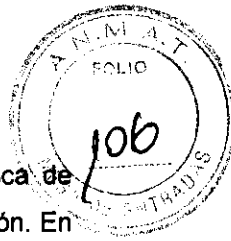
No existen datos respecto a pacientes con linfoma del sistema nervioso central debido a que este tipo de pacientes no han sido incluidos en los estudios clínicos. No se recomienda por lo tanto el uso de Zevamab en estos pacientes.

- Extravasación

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGEN
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 12 (5150 SEND) Montevideo
VENECIA CASARO
FARMACIA
CALLE COLONIA LA VIEJA
MONTEVIDEO

1924



Durante la inyección de Zevamab es necesario mantener una monitorización estrecha en busca de evidencias indicativas de extravasación, con el fin de evitar daños titulares secundarios a la radiación. En caso de producirse algún signo o síntoma de extravasación, la perfusión debe detenerse inmediatamente y reanudarse en otra vena.

- **Reacciones mucocutáneas severas**

Se han reportado en raras ocasiones severas reacciones mucocutáneas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal, en relación con el régimen terapéutico de Zevamab con pretratamiento con rituximab. La aparición de las reacciones varía desde días a meses.

En caso de reacciones mucocutáneas severas el tratamiento deberá ser interrumpido.

- **Excipientes**

La solución final de Zevamab radiomarcado con [90Y] contiene hasta 28 mg de sodio por dosis (dependiendo de la concentración de radiactividad). Aquellos pacientes con control de ingesta de sodio deberán tenerlo en cuenta.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existen interacciones conocidas con otros medicamentos. No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos.

Tratamiento con factor de crecimiento como ser G-CSF no deberá ser administrado dentro de los tres semanas anteriores a la administración de Zevamab así como también dentro de las dos semanas posteriores a la finalización de este (ver: "**Advertencias y Precauciones especiales de empleo**").

En un estudio clínico se observó que el uso de regímenes con fludarabina dentro de los 4 meses previos a un tratamiento con Zevamab incrementan el riesgo de toxicidad hematológica (ver: "**Advertencias y Precauciones especiales de empleo**").


No se ha investigado la seguridad y eficacia de la inmunización con ninguna vacuna, especialmente con las vacunas de virus vivos, después del tratamiento con Zevamab (ver: "**Advertencias y Precauciones especiales de empleo**").

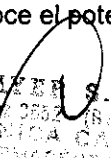
Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios sobre la reproducción en animales con ibritumomab tiuxetan.

Dado que se sabe que la IgG atraviesa la placenta y debido al riesgo asociado al uso de la radiación, el empleo de Zevamab durante el embarazo se encuentra contraindicado (ver "**Contraindicaciones**").

Se debe descartar la presencia de un embarazo antes del comienzo del tratamiento en mujeres. Las mujeres en edad fértil y también los varones deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Zevamab y los 12 meses siguientes. Se desconoce si ibritumomab tiuxetan se excreta por la leche humana. Dado que la IgG se excreta en la leche materna y que se desconoce el potencial de


BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
ARMODERADA
PLB_Zevamab_CCDS10-11CC


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez CES2 (B. ARCHO) Munro
VERÓNICA CAGARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 12.112

absorción e inmunosupresión en el lactante, las mujeres deben suspender la lactancia durante el tratamiento y hasta 12 meses posteriores al mismo.

Fertilidad

No se ha realizado con ningún animal macho ni hembra estudios de fertilidad para determinar los efectos de Zevamab. Existe un riesgo potencial de que las radiaciones ionizantes por Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y] pueda causar efectos tóxicos en las gónadas femeninas y masculinas (ver: "**Advertencias y Precauciones especiales de empleo**" y "**Datos preclínicos de seguridad**"). Los pacientes deben ser informados en consecuencia.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

Zevamab puede afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria, pues se han informado mareos como un efecto secundario frecuente.

REACCIONES ADVERSAS

Dado que Zevamab es usado luego de un pretratamiento con rituximab (ver: "**Posología y forma de Administración**") deberá consultarse asimismo la información provista por el rituximab.

Se puede esperar que la mayoría de los pacientes experimenten reacciones adversas.

El perfil de seguridad global de Zevamab después de pretratamiento con rituximab se basa en los datos obtenidos en cinco estudios clínicos con 349 pacientes con linfoma folicular no Hodgkin (LNH) de células B de bajo grado o de LNH de células B transformadas, en recaída o refractarios, con los datos de 204 pacientes que recibieron Zevamab como terapia de consolidación después de la terapia de primera línea de inducción de remisión, y de datos obtenidos de farmacovigilancia.

Las reacciones adversas más frecuentemente observados en pacientes que recibieron Zevamab después del pretratamiento con rituximab son trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia, anemia, infecciones, fiebre, náuseas, astenia, escalofríos, petequias y fatiga.

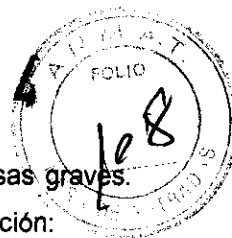
Las reacciones adversas más graves en los pacientes que recibieron Zevamab después del pretratamiento con rituximab son:

- citopenias graves y prolongadas (ver también "**Advertencias y precauciones especiales de empleo**")
- Infecciones
- hemorragia asociada por trombocitopenia
- reacciones mucocutáneas graves (ver también "**Advertencias y precauciones especiales de empleo**")
- síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo GUILLO (2021-15-00000) Man...
VERONICA GARRIDO
FARMACEUTICA
CO. DIFUSION TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL N.º 11.000.000

192



Han sido informados desenlaces fatales para cada una de las siguientes reacciones adversas graves. Estos informes se originaron a partir de ensayos clínicos o de la experiencia post-comercialización:

- infección
- sepsis
- neumonía
- síndrome mielodisplásico / leucemia mieloide aguda
- anemia
- pancitopenia
- hemorragia por trombocitopenia
- hemorragia intracraneal por trombocitopenia
- reacciones mucocutáneas, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson

Las frecuencias de las reacciones adversas que se consideraron al menos posiblemente relacionadas con Zevamab luego del pretratamiento con rituximab están representadas en el cuadro siguiente. Estas reacciones adversas se basan en los datos de 349 pacientes con linfoma folicular no Hodgkin de bajo grado o de LNH de células B transformadas en recaída o refractario. Además, las reacciones adversas marcadas con ** se observaron durante el estudio con 204 pacientes que recibieron Zevamab como terapia de consolidación después de haberse indicado la terapia de primera línea de inducción de remisión. Las reacciones adversas identificadas durante la farmacovigilancia y para una frecuencia que no se han podido estimar, se listan en la sección "Desconocidas".

Las reacciones adversas se enumeran a continuación se clasifican según su frecuencia y sistema de clasificación de órganos. (MedDRA).

Los grupos de frecuencia se definen según la convención siguiente: (muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras $< 1/10.000$).

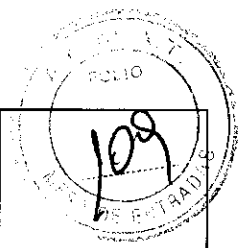
Tabla 3: Reacciones adversas al medicamento notificadas en ensayos clínicos o durante la farmacovigilancia en pacientes tratados con Zevamab tras pretratamiento con rituximab.

Órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Desconocidas
Infecciones e infestaciones	Infección*,	sepsis*, neumonía*, infección del tracto urinario, candidiasis oral			

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
 FARMACEUTICA
 APODERADA

BAYER S.A.
 Ricardo Carrillo (RICHARDO) MALLO
 VERÓNICA CANTARO
 FARMACIA
 CO-ORDINADORA TECNICA
 MATRICULA PROFESIONAL

1927



Neoplasmas benignos, malignos y noespecificados (incluidos quistes y pólipos)		Dolor tumoral, síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda*		Menstruación	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia, anemia*	Neutropenia febril, pancitopenia*, linfocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción de hipersensibilidad			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia			
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, insomnio			
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, cefalea			
Trastornos cardíacos			Taquicardia		
Trastornos vasculares	Petequias**	Hemorragia asociada a trombocitopenia* Hipertensión** Hipotensión**		Hemorragia intracraneal asociada a trombocitopenia*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, rinitis			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, irritación faríngea, estreñimiento			
Trastornos del aparato reproductor y Mamas		Amenorrea**			

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
 FARMACEUTICA
 APODERADA

Ricardo Guzmán
 VERACRUZ
 CO. GUERRERO
 MATRÍCULA PROFESIONAL

1927



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito			Reacciones mucocutáneas (incluyendo síndrome de Stevens Johnson)*
Trastornos músculo-esqueléticos y de los tejidos conectivo		Artralgia, mialgia, dorsalgia, dolor cervical			
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia, fiebre, escalofríos intensos, fatiga**	Dolor, síntomas pseudogripales, malestar general, edema periférico, aumento de la sudoración			Extravasación reacciones posteriores en el sitio de la infusión, daño al tejido que rodea al linfoma y complicaciones provocadas por la tumefacción del mismo.

*Se han observado casos con desenlace fatal

** Se han observado en un Estudio con 204 pacientes que recibieron tratamiento con Zevamab luego de una terapia de consolidación después de la inducción de remisión de primer línea.

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados. La representación de los términos de las reacciones adversas se basa en MedDRA, versión 11.1.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se ha observado muy frecuentemente toxicidad hematológica en ensayos clínicos, la cual representa un factor limitante de la dosis (ver: "Advertencias y Precauciones especiales de empleo"). La mediana de los tiempos hasta alcanzar los nadires en los recuentos de plaquetas y granulocitos fue de unos 60 días después de comenzar la administración de Zevamab. En estudios clínicos con la indicación de linfoma no Hodgkin (LNH) en recaída o refractario hubo reportes de trombocitopenia de grado 3 o 4 con medianas de tiempo de recuperación de 13 y 21 días, y neutropenia de grado 3 o 4 con medianas de tiempo de la recuperación de 8 y 14 días.

Tras la administración de Zevamab como tratamiento de consolidación después de la inducción de remisión en primera línea, los tiempos medios hasta la recuperación fueron de 20 días y de 35 días en el

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

Ricardo...
MATRÍCULA PROFESIONAL...

caso de la trombocitopenia de grado 3 ó 4, y de 20 días y 28 días en el caso de la neutropenia de grado 3 ó 4.

- Infecciones e Infestaciones

- Datos obtenidos de cinco Estudios con 349 pacientes con linfoma folicular o linfoma no-Hodgkin transformado en recaída o refractario: durante las 13 primeras semanas después del tratamiento con Zevamab los pacientes desarrollan muy frecuentemente infecciones. Se informaron con frecuencia infecciones de grado 3 y 4. Durante el seguimiento los pacientes desarrollan con frecuencia infecciones. De éstas, las de grado 3 fueron frecuentes y las de grado 4 poco frecuentes.
- Datos obtenidos de 204 pacientes que recibieron terapia de consolidación con Zevamab luego de la inducción de la remisión en primera línea. Se han observado muy frecuentemente infecciones.

Las infecciones pueden ser bacterianas, fúngicas y virales incluyendo reactivación de virus latentes.

- Trastornos generales y en el sitio de administración

Se han recibido informes de extravasación y posterior reacción en el sitio de la infusión: p. ej. dermatitis, descamación y úlcera en el sitio de la infusión. La radiación asociada al tratamiento con Zevamab puede causar daño al tejido que rodea al linfoma y complicaciones debidas a los ganglios del linfoma.

- Trastornos del Sistema Inmunológico

Datos obtenidos de cinco Estudios con 349 pacientes con linfoma folicular o linfoma no-Hodgkin transformado en recaída o refractarios.

Se han observado frecuentemente reacciones de hipersensibilidad luego de la administración de Zevamab. Luego de la administración de Zevamab han sido observadas reacciones severas de hipersensibilidad (grado 3/4) incluyendo anafilaxia en menos del 1% de los pacientes (ver: "**Advertencias y Precauciones especiales de empleo**").

- Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos).

La dosis de radiación resultante de la exposición terapéutica con Zevamab radiomarcado con ⁹⁰Y puede dar como resultado la aparición de neoplasias secundarias y de alteraciones hereditarias. Es necesario asegurarse de que los riesgos de la radiación son menores que los de la propia enfermedad.

- Síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mieloide aguda (LMA)

Se han comunicado casos de mielodisplasia/leucemia mieloide aguda (LMA) en 2,5% (19/746) de los pacientes con NHL en recaída o refractario, con una mediana de seguimiento de 4,4 años.

Entre los 204 pacientes que recibieron Zevamab como terapia de consolidación tras la inducción de remisión con el tratamiento de primera línea, se informó que el 3,4% (7/204) de los pacientes tuvo

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Zevamab_CCDS10-11CC

BAYER S.A.
Ricardo Quiroz
VERONICA GUSANO
FARMACEUTICA
CO. DISTRIBUIDORA
MATRICULA PROFESIONAL



SMD/LMA en comparación con el 0,5% (1/205) en el grupo de control, con una mediana de seguimiento de 7,3 años.

SOBREDOSIFICACIÓN

En ensayos clínicos se produjeron sobredosis que alcanzaron los 19,2 MBq/kg de Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y]. Se observó la toxicidad hematológica esperada, incluyendo los grados 3 ó 4. Los pacientes se recuperaron de estos signos de toxicidad y las sobredosis no se asociaron a desenlaces graves o mortales.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosificación por Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y]. El tratamiento consiste en la suspensión de Zevamab y tratamiento de soporte, el cual puede incluir factores de crecimiento. Si se dispone de ellas, se deben administrar como soporte células madre autólogas para el manejo de la toxicidad hematológica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

En Argentina

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

DATOS FARMACEUTICOS

Incompatibilidades

Este medicamento no debe ser mezclado con otro medicamento.

No se han observado incompatibilidades entre Zevamab y los sistemas de infusión.

Instrucciones de uso/ manipulación y eliminación

- Preparación

Antes de comenzar el procedimiento de preparación, lea detenidamente las instrucciones.

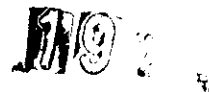
Debe emplearse una técnica aséptica adecuada y se deben adoptar las precauciones para el manejo de materiales radiactivos. En la preparación y durante la determinación de la pureza radioquímica de Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y] deben utilizarse guantes impermeables.

- Protección radioactiva

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación originada por salpicaduras de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deberán adoptarse como precaución, las medidas de protección frente a la radiación establecidas en la legislación vigente.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3612 (Bicentenario) M.C.
VERÓNICA CASARÓ
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.444



Todo producto no utilizado o el material desechado deberá ser eliminado de acuerdo con la legislación vigente. Los materiales contaminados deberán eliminarse como desechos radiactivos por la vía autorizada.

Características del itrio-90

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

Concentración de radiactividad en el momento de la utilización	1,67 a 3,34 GBq/ml
Actividad extraíble total para liberar en el momento de su utilización	≥1,48 GBq, que corresponden a 0,44 ml hasta 0,89 ml de solución de itrio-90
Concentración de HCl	0,035-0,045 M
Identificación de cloruros	Positiva
Identificación del itrio	Positiva
Pureza radioquímica de la solución de cloruro de itrio-90	≥95% del itrio-90 iónico libre
Endotoxinas bacterianas	≤150 UE/ml
Esterilidad	Ausencia de crecimiento
Pureza radionucleótica del contenido en estroncio-90	≤0,74 MBq de estroncio 90 / 37 GBq de itrio 90
Impurezas de metales	
Metales totales*	≤50 ppm
Cada uno de los metales*	≤10 ppm de cada uno

*La inclusión de metales debe basarse en el proceso específico de elaboración. El control de estos metales puede realizarse mediante proceso de validación o pruebas de liberación.

Pruebas adicionales que podrían solicitarse para la valoración de la idoneidad:

Impurezas específicas del proceso:	
Carbono orgánico total (p. ej.: quelantes orgánicos)	Por debajo del límite de cuantificación*
Residuos del proceso (p. ej.: amoníaco, nitratos)	Por debajo del límite de cuantificación*
Impurezas alfa totales	Por debajo del límite de cuantificación*
Otras impurezas beta totales (no estroncio-90)	Por debajo del límite de cuantificación*
Impurezas gamma totales	Por debajo del límite de cuantificación*

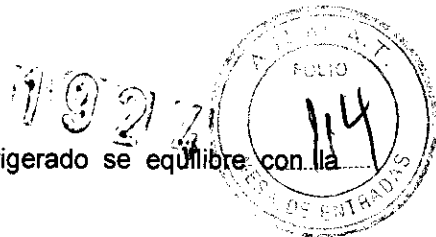
*Es necesario que se incluyan como prueba de liberación o que sean controlados mediante proceso de validación si están por encima del límite de cuantificación.

Instrucciones para el radiomarcado de Zevamab con itrio-90.

Para la preparación de Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y] hay que utilizar cloruro de 90-itrio libre de pirógenos y estéril, de la calidad que se ha especificado.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
 FARMACEUTICA
 APODERADA

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3042 - (BOGOTÁ) Munic.
VERÓNICA CASARO
 FARMACEUTICA
 COORDINADORA TECNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 19 444



Antes del radiomarcado, hay que dejar que el equipo de Zevamab refrigerado se equilibre con la temperatura ambiente (25°C).

Limpiar los tapones de caucho de todos los viales del equipo reactivo frío y del vial de cloruro de itrio-90 con una torunda de alcohol adecuada y dejar secar al aire.

Colocar el vial de reacción del equipo frío en un envase para dispensación adecuado (plástico recubierto de plomo).

Etapa 1: Transferir solución de acetato de sodio al vial de reacción

Se utiliza una jeringa de 1 ml estéril para transferir solución de acetato de sodio al vial de reacción. El volumen de solución de acetato de sodio añadido es equivalente a 1,2 veces el volumen de cloruro de itrio-90 que se va a transferir en el paso 2.

Etapa 2: Transferir cloruro de itrio-90 al vial de reacción

Transferir en condiciones asépticas 1.500 MBq de cloruro de itrio 90 con una jeringa estéril de 1 ml al vial de reacción que contiene la solución de acetato de sodio transferida en el paso 1. Mezclar completamente recubriendo la totalidad de la superficie interna del vial de reacción. Mezclar mediante inversión, balanceando el envase, sin agitarlo y evitando que la solución haga espuma.

Etapa 3: Transferir solución de ibritumomab tiuxetan al vial de reacción

Con una jeringa estéril de 2-3 ml, transferir 1,3 ml de solución de ibritumomab tiuxetan al vial de reacción. Mezclar totalmente recubriendo toda la superficie interna del vial de reacción. Mezclar mediante inversión, balanceando el envase, sin agitarlo y evitando que la solución haga espuma.

Incubar la solución de cloruro de itrio-90/acetato/ibritumomab tiuxetan a temperatura ambiente durante cinco minutos. Los tiempos de marcado superiores a seis minutos o inferiores a cuatro minutos darán como resultado una radioincorporación inadecuada.

Etapa 4: Añadir la solución tampón al vial de reacción


Con una jeringa de 10 ml y una aguja de calibre grande (18-20 G), extraer la solución tampón que servirá para conseguir un volumen total combinado de 10 ml.

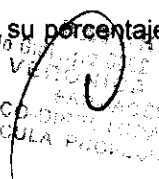
Después del periodo de incubación de cinco minutos, extraer del vial de reacción el mismo volumen de aire que la formulación tampón a añadir (con el objetivo de equilibrar la presión). Añadir suavemente la solución tampón por un lado del vial de reacción. Finalizar con la incubación. No hacer espuma, ni agitar la mezcla.

Etapa 5: Determinar la radiactividad específica del vial de reacción con Zevamab marcado con [⁹⁰Y]

La pureza radioquímica de la preparación radiomarcada se mantiene siempre que más del 95% del itrio-90 esté incorporado al anticuerpo monoclonal.

Antes de administrar al paciente Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y], hay que comprobar su porcentaje de radioincorporación siguiendo el procedimiento que se describe a continuación.


BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA


MATRICULA PROFESIONAL

1719 2 1



Precaución: La dosis del paciente no debe superar los 1.200 MBq.

Instrucciones para determinar el porcentaje de radioincorporación.

La valoración de la radioincorporación para determinar la pureza radioquímica se realiza mediante cromatografía instantánea en capa fina (Instant Thin Layer Chromatography [ITLC]) y debe ajustarse al siguiente procedimiento.

Materiales necesarios no suministrados en el equipo de Zevamab:

- Cámara de desarrollo para cromatografía
- Fase móvil: solución de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml), sin bacteriostáticos.
- Tiras de ITLC (p. ej.: láminas de gel de sílice (SG) para ITLC , Ref. No. 61885, Gelman Sciences, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos, o equivalente; dimensiones: 0,5 cm x 6 cm, origen: 1,4 cm, línea de corte: 3,5 cm, frente de disolvente: 5,4 cm)
- Viales de centelleo
- Preparado de centelleo líquido (p. ej., Ultima Gold, n de catálogo 6013329, Packard Instruments, Estados Unidos, o equivalente)

Procedimiento de la valoración:

- 1.) Añadir aproximadamente 0,8 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 mg/ml (0,9%) a la cámara de desarrollo de modo que el líquido no toque la marca de origen de 1,4 cm de la tira de ITLC.
- 2.) Con una jeringa de insulina de 1 ml y una aguja de tamaño 25 a 26 G, depositar una gota colgante (7-10 µl) de Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y] en el origen de la tira de ITLC. Marcar sólo una tira cada vez y correr tres tiras ITLC. Puede ser necesario realizar una dilución (1:100) antes de aplicar Zevamab radiomarcado con [⁹⁰Y] a las tiras ITLC.
- 3.) Depositar la tira de ITLC en la cámara de desarrollo y dejar que el disolvente se desplace hasta sobrepasar la marca de 5,4 cm.
- 4.) Retirar la tira de ITLC y cortar en dos mitades por la línea de corte a los 3,5 cm. Colocar cada mitad en un vial de centelleo distinto, a los que se añadirán 5 ml de preparado LSC (p. ej., Ultima Gold, n° de catálogo 6013329, Packard Instruments, Estados Unidos, o equivalente). Realizar el recuento de todos los viales en un contador beta o en un contador adecuado durante un minuto(CPM), registrar los recuentos netos, corregidos en función del fondo.
- 5.) Calcular la pureza radioquímica (PRQ) media de la siguiente forma:

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

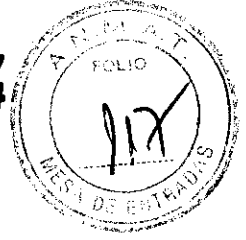
6.) La preparación no debe administrarse si la pureza radioquímica media es menor del 95%.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

PLB_Zevamab_CCDS10-11CC

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez - Gerente General
 Verónica Casaro - Farmacéutica
 CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11111

1924



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.: 52.394

Versión: V. 5036, CCDS v. 11
Fecha de última revisión:

9

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez - (0155555) 1111
VALERIA CASARÓ
FARMACEUTICA
CO-INVESTIGADORA TECNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL