

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyloy 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.
Vyloy 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vyloy 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di zolbetuximab.

Vyloy 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 300 mg di zolbetuximab.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 20 mg di zolbetuximab.

Zolbetuximab è prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetto noto

Ogni mL di concentrato, contiene 0,21 mg di polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vyloy, in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea (GGE) HER2 negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico, i cui tumori sono positivi alla claudina (CLDN) 18.2 (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere prescritto, iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali. Devono essere disponibili le risorse per la gestione delle reazioni da ipersensibilità e/o reazioni anafilattiche.

Selezione dei pazienti

I pazienti idonei devono presentare uno stato del tumore positivo alla CLDN18.2 definito da $\geq 75\%$ di cellule tumorali che dimostrano una colorazione immunoistochimica da moderata a forte della CLDN18 di membrana, valutata mediante un IVD (dispositivo diagnostico *in vitro*) a marchio CE con la destinazione d'uso corrispondente. Qualora non sia disponibile un IVD dotato di marcatura CE, si deve utilizzare un test convalidato alternativo.

Posologia

Prima della somministrazione

Se prima della somministrazione di zolbetuximab un paziente manifesta nausea e/o vomito, i sintomi devono essersi risolti fino al Grado ≤ 1 prima di somministrare la prima infusione.

Prima di ogni infusione di zolbetuximab, i pazienti devono essere premedicati con un'associazione di antiemetici (ad es. antagonisti dei recettori della neurochinina 1 [NK-1] e antagonisti dei recettori della 5-idrossitriptamina [5-HT₃], nonché altri medicinali secondo indicazione).

La premedicazione con un'associazione di antiemetici è importante per la gestione della nausea e del vomito per prevenire l'interruzione anticipata del trattamento con zolbetuximab (vedere paragrafo 4.4). Può essere inoltre presa in considerazione la premedicazione con corticosteroidi sistemici secondo le linee guida di trattamento locali, in particolare prima della prima infusione di zolbetuximab.

Dose raccomandata

La dose raccomandata deve essere calcolata in base all'area della superficie corporea (*body surface area*, BSA) per la dose di carico e per le dosi di mantenimento di zolbetuximab, come indicato nella Tabella 1.

Tabella 1. Dosaggio raccomandato di zolbetuximab in base alla BSA

Singola dose di carico	Dosi di mantenimento	Durata della terapia
Nel Ciclo 1, Giorno 1 ^a , 800 mg/m ² per via endovenosa	A partire da 3 settimane dopo la singola dose di carico, 600 mg/m ² per via endovenosa ogni 3 settimane o A partire da 2 settimane dopo la singola dose di carico, 400 mg/m ² per via endovenosa ogni 2 settimane	Fino alla progressione di malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile.
Somministrare zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino (vedere paragrafo 5.1). ^b	Somministrare zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino (vedere paragrafo 5.1). ^b	

- La durata del ciclo di zolbetuximab è determinata in base alla rispettiva chemioterapia associata (vedere paragrafo 5.1).
- Per informazioni sul dosaggio della chemioterapia, fare riferimento alle informazioni di prodotto della chemioterapia contenente fluoropirimidina o platino.

Modifiche della dose

Non è raccomandata alcuna riduzione della dose di zolbetuximab. Le reazioni avverse di zolbetuximab sono gestite mediante riduzione della velocità dell'infusione, interruzione e/o sospensione dell'infusione, come indicato nella Tabella 2.

Tabella 2. Modifiche della dose di zolbetuximab

Reazione avversa	Gravità ^a	Modifica della dose
Reazioni da ipersensibilità	Reazione anafilattica, sospetta anafilassi, Grado 3 o 4	Interrompere immediatamente l'infusione e sospendere definitivamente il trattamento.
	Grado 2	Interrompere l'infusione fino a raggiungere il Grado ≤ 1 , quindi riprenderla a una velocità ridotta ^b per il resto dell'infusione. Per l'infusione successiva, premedicare con antistaminici e somministrare in base alle velocità di infusione indicate nella Tabella 3.
Reazione correlata all'infusione	Grado 3 o 4	Interrompere immediatamente l'infusione e sospendere definitivamente il trattamento.
	Grado 2	Interrompere l'infusione fino a raggiungere il Grado ≤ 1 , quindi riprenderla a una velocità ridotta ^b per il resto dell'infusione. Per l'infusione successiva, premedicare con antistaminici e somministrare in base alle velocità di infusione indicate nella Tabella 3.
Nausea	Grado 2 o 3	Interrompere l'infusione fino a raggiungere il Grado ≤ 1 , quindi riprenderla a una velocità ridotta ^b per il resto dell'infusione. Per l'infusione successiva, somministrare in base alle velocità di infusione indicate nella Tabella 3.
Vomito	Grado 4	Sospendere definitivamente il trattamento.
	Grado 2 o 3	Interrompere l'infusione fino a raggiungere il Grado ≤ 1 , quindi riprenderla a una velocità ridotta ^b per il resto dell'infusione. Per l'infusione successiva, somministrare in base alle velocità di infusione indicate nella Tabella 3.

- La tossicità è stata classificata in base alla versione 4.03 dei criteri di terminologia comune per gli eventi avversi del National Cancer Institute (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.03) dove il Grado 1 corrisponde a lieve, il Grado 2 a moderata, il Grado 3 a grave e il Grado 4 a potenzialmente letale.
- La velocità di infusione ridotta deve essere determinata secondo il giudizio clinico del medico in base alla tollerabilità del paziente, alla gravità della tossicità e alla velocità di infusione tollerata in precedenza (vedere paragrafo 4.4 per le raccomandazioni sul monitoraggio dei pazienti).

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2). I dati relativi ai pazienti di età pari e superiore a 75 anni trattati con zolbetuximab sono limitati.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CrCL] da ≥ 60 a < 90 mL/min) o moderata (CrCL da ≥ 30 a < 60 mL/min). Non è stata stabilita alcuna raccomandazione sulla dose nei pazienti con compromissione renale severa (CrCL da ≥ 15 a < 30 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale [*total bilirubin*, TB] $\leq$ al limite superiore della norma [*upper limit of normal*, ULN] e aspartato aminotransferasi [AST] $>$ ULN o TB da > 1 a $1,5 \times$ ULN e qualsiasi AST). Non è stata stabilita alcuna raccomandazione sulla dose nei pazienti con compromissione epatica moderata (TB da $> 1,5$ a $3 \times$ ULN e qualsiasi AST) o severa (TB da > 3 a $10 \times$ ULN e qualsiasi AST) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcun uso specifico di zolbetuximab nella popolazione pediatrica per il trattamento dell'adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea.

Modo di somministrazione

Zolbetuximab è per uso endovenoso. La dose raccomandata è somministrata mediante un'infusione endovenosa della durata minima di 2 ore. Il medicinale non deve essere somministrato mediante iniezione di push o bolo endovenoso.

Se zolbetuximab e la chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino sono somministrati nello stesso giorno, zolbetuximab deve essere somministrato per primo.

Per contribuire a ridurre al minimo le potenziali reazioni avverse, si raccomanda di iniziare ogni infusione a una velocità ridotta per 30-60 minuti e quindi aumentarla gradualmente, se tollerata, nel corso dell'infusione (vedere Tabella 3).

Se il tempo di infusione supera il tempo raccomandato di conservazione a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}$ C per 8 ore dalla fine della preparazione della soluzione per infusione), la sacca di infusione deve essere eliminata e ne deve essere preparata una nuova per continuare l'infusione (vedere paragrafo 6.3 per i tempi di conservazione raccomandati).

Tabella 3. Velocità di infusione raccomandate per ogni infusione di zolbetuximab

Dose di zolbetuximab		Velocità di infusione	
		Primi 30-60 minuti	Rimanente tempo di infusione ^b
Singola dose di carico (Ciclo 1, Giorno 1) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /ora	150-300 mg/m ² /ora
Dosi di mantenimento	600 mg/m ² ogni 3 settimane	75 mg/m ² /ora	150-300 mg/m ² /ora
	o 400 mg/m ² ogni 2 settimane	o 50 mg/m ² /ora	o 100-200 mg/m ² /ora

- a. La durata del ciclo di zolbetuximab è determinata in base alla rispettiva chemioterapia associata (vedere paragrafo 5.1).
- b. In assenza di reazioni avverse dopo 30-60 minuti, la velocità di infusione può essere aumentata in base a quanto tollerato.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni da ipersensibilità

Le reazioni da ipersensibilità, incluse reazione anafilattica e ipersensibilità a farmaci, si sono verificate nei pazienti trattati con zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino durante gli studi clinici (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati durante e dopo l'infusione di zolbetuximab (per almeno 2 ore, o più a lungo se clinicamente indicato) per individuare eventuali reazioni da ipersensibilità con sintomi e segni altamente indicativi di anafilassi (orticaria, tosse ripetitiva, respiro sibilante e tensione alla gola/alterazione della voce).

Le reazioni da ipersensibilità devono essere gestite secondo le modifiche della dose raccomandate nella Tabella 2.

Reazioni correlate all' infusione

Durante gli studi clinici condotti con zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, si sono manifestate reazioni correlate all'infusione (*infusion-related reaction*, IRR) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per individuare segni e sintomi di reazioni correlate all' infusione, inclusi nausea, vomito, dolore addominale, ipersecrezione salivare, ipertensione, fastidio al torace, brividi, mal di schiena, tosse e ipertensione. Questi segni e sintomi sono in genere reversibili con l'interruzione dell'infusione.

Le reazioni correlate all'infusione devono essere gestite secondo le modifiche della dose raccomandate nella Tabella 2.

Nausea e vomito

Durante gli studi clinici, nausea e vomito hanno rappresentato le reazioni avverse gastrointestinali osservate più frequentemente con zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino (vedere paragrafo 4.8).

Per prevenire la nausea e il vomito, si raccomanda il pre-trattamento con un'associazione di antiemetici prima di ogni infusione di zolbetuximab (vedere paragrafo 4.2).

Durante e dopo l'infusione, i pazienti devono essere monitorati e gestiti con una terapia standard, inclusi antiemetici o reintegrazione di liquidi, se clinicamente indicato.

Nausea e vomito devono essere gestiti secondo le modifiche della dose raccomandate nella Tabella 2.

Misure di mitigazione prima dell'inizio del trattamento con zolbetuximab

Prima del trattamento con zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, i medici prescrittori devono valutare il rischio del singolo paziente di tossicità gastrointestinali. È importante gestire la nausea e il vomito in modo proattivo per mitigare il rischio potenziale di esposizione ridotta a zolbetuximab e/o alla chemioterapia.

Per prevenire la nausea e il vomito, si raccomanda il pre-trattamento con un'associazione di antiemetici prima di ogni infusione di zolbetuximab. Durante l'infusione è importante monitorare attentamente i pazienti e gestire le tossicità gastrointestinali mediante l'interruzione dell'infusione e/o la riduzione della velocità di infusione per ridurre al minimo il rischio di reazioni avverse severe o di interruzione anticipata del trattamento. Durante e dopo l'infusione, i pazienti devono essere monitorati e gestiti con una terapia standard, inclusi antiemetici o reintegrazione di liquidi, se clinicamente indicato.

Pazienti esclusi dagli studi clinici

I pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici se presentavano sindrome da ostruzione gastro-duodenale completa o parziale, test positivo per l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o infezione accertata in atto da epatite B o C, malattia cardiovascolare significativa (ad es. insufficienza cardiaca congestizia di classe III o IV in base alla classificazione della *New York Heart Association*, storia di aritmie ventricolari significative, intervallo QTc >450 msec per i soggetti di sesso maschile, >470 msec per i soggetti di sesso femminile) o storia di metastasi a livello del sistema nervoso centrale.

Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene 1,05 mg e 3,15 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino da 100 mg e 300 mg rispettivamente. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

Questo medicinale non contiene sodio, tuttavia per la diluizione di zolbetuximab prima della somministrazione viene utilizzata una soluzione per infusione di 9 mg/mL di cloruro di sodio (0,9%) e se ne deve tenere conto nel contesto dell'assunzione giornaliera di sodio del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi farmacocinetici formali d'interazione farmacologica con zolbetuximab. Poiché zolbetuximab è eliminato dalla circolazione attraverso il catabolismo, non si prevedono interazioni farmacologiche metaboliche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

A scopo precauzionale, è necessario consigliare alle donne in età fertile di usare misure contraccettive efficaci per prevenire una gravidanza durante il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di zolbetuximab in donne in gravidanza non esistono. Non è stato osservato alcun effetto avverso in uno studio sulla riproduzione e sullo sviluppo negli animali quando zolbetuximab è stato somministrato per via endovenosa a topi femmina gravidi durante l'organogenesi (vedere paragrafo 5.3). Zolbetuximab deve essere somministrato a una donna in gravidanza solo se il beneficio supera il rischio potenziale.

Allattamento

Non esistono dati relativi alla presenza di zolbetuximab nel latte materno, agli effetti sui bambini allattati al seno o agli effetti sulla produzione di latte. Poiché è noto che gli anticorpi possono essere escreti nel latte materno, e in considerazione del potenziale di reazioni avverse gravi in un bambino allattato al seno, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con zolbetuximab.

Fertilità

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto di zolbetuximab sulla fertilità. Pertanto, l'effetto di zolbetuximab sulla fertilità maschile e femminile non è noto.

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

Zolbetuximab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni con zolbetuximab sono state nausea (77,2%), vomito (66,9%), appetito ridotto (42%), neutropenia (30,7%), conta dei neutrofili diminuita (28,4%), peso diminuito (21,9%), piressia (17,4%), ipoalbuminemia (17,1%), edema periferico (13,9%), ipertensione (9%), dispepsia (7,8%), brividi (5,2%), ipersecrezione salivare (3,8%), reazione correlata all'infusione (3,2%) e ipersensibilità a farmaci (1,6%).

Si sono verificate reazioni avverse gravi nel 45% dei pazienti trattati con zolbetuximab. Le reazioni avverse gravi più comuni sono state vomito (6,8%), nausea (4,9%) e appetito ridotto (1,9%).

Il venti per cento dei pazienti ha sospeso definitivamente zolbetuximab per reazioni avverse; le reazioni avverse più comuni che hanno determinato la sospensione della somministrazione sono state vomito (3,8%) e nausea (3,3%).

Nel 60,9% dei pazienti si sono verificate reazioni avverse che hanno determinato l'interruzione della somministrazione di zolbetuximab; le reazioni avverse più comuni che hanno determinato l'interruzione della somministrazione sono state vomito (26,6%), nausea (25,5%), neutropenia (9,8%), conta dei neutrofili diminuita (5,9%), ipertensione (3,2%), brividi (2,2%), reazione correlata all'infusione (1,6%) diminuzione dell'appetito (1,6%) e dispepsia (1,1%).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse sono basate su due studi di fase 2 e due studi di fase 3 condotti in 631 pazienti trattati con almeno una dose di zolbetuximab di 800 mg/m² come dose di carico seguita da dosi di mantenimento di 600 mg/m² ogni 3 settimane in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino. I pazienti sono stati esposti a zolbetuximab per una durata mediana di 174 giorni (intervallo: da 1 a 1 791 giorni).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate in questo paragrafo per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Categoria di Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia	Molto comune
	Conta dei neutrofili diminuita	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità a farmaci	Comune
	Reazione anafilattica	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoalbuminemia	Molto comune
	Appetito ridotto	
Disturbi vascolari	Ipertensione	Comune
Patologie gastrointestinali	Vomito	Molto comune
	Nausea	
	Dispepsia	Comune
	Ipersecrezione salivare	
	Gastrite	Non comune
	Gastroenteropatia proteino-disperdente	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune
	Edema periferico	
	Brividi	Comune
Esami diagnostici	Peso diminuito	Molto comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazione correlata all'infusione	Comune

Descrizione di reazioni avverse selezionateReazioni da ipersensibilità

Nell'analisi di sicurezza integrata, reazioni anafilattiche e reazioni da ipersensibilità a farmaci di tutti i gradi, si sono verificate con zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, rispettivamente a una frequenza dello 0,5% e dell'1,6%.

Reazioni anafilattiche severe (Grado 3) e ipersensibilità a farmaci si sono verificate con zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino con una frequenza rispettivamente dello 0,5% e dello 0,2%.

Nello 0,3% dei pazienti, la reazione anafilattica ha determinato la sospensione definitiva di zolbetuximab. Lo 0,3% dei pazienti ha interrotto la somministrazione di zolbetuximab a causa di ipersensibilità al farmaco.

Nello 0,2% dei pazienti, la velocità di infusione di zolbetuximab o della chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino è stata ridotta a causa di ipersensibilità ai farmaci.

Reazione correlata all'infusione

Nell'analisi di sicurezza integrata, reazioni correlate all'infusione (*infusion related reactions*, IRR) di tutti i gradi si sono verificate con zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, a una frequenza del 3,2%.

Si sono verificate IRR severe (Grado 3) nello 0,5% dei pazienti trattati con zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino.

Nello 0,5% dei pazienti, una IRR ha determinato la sospensione definitiva di zolbetuximab e nell'1,6% dei pazienti ha determinato un'interruzione della dose. Nello 0,3% dei pazienti, la velocità di infusione di

zolbetuximab o della chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino è stata ridotta a causa di una IRR.

Nausea e vomito

Nell'analisi di sicurezza integrata, la nausea e il vomito di tutti i gradi si sono verificati con zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino a una frequenza rispettivamente del 77,2% e del 66,9%. La nausea e il vomito si sono verificati più spesso durante il primo ciclo di trattamento, ma la loro incidenza è diminuita nei cicli di trattamento successivi. Il tempo mediano all'insorgenza di nausea e vomito è stato di 1 giorno ciascuno con zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino. La durata mediana della nausea e del vomito è stata rispettivamente di 3 giorni e di 1 giorno con zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino.

La nausea e il vomito severi (Grado 3) si sono verificati con zolbetuximab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino a una frequenza dell'11,6% e del 13,6%.

Nel 3,3% dei pazienti, la nausea ha determinato la sospensione definitiva di zolbetuximab e nel 25,5% dei pazienti ha determinato un'interruzione della somministrazione. Nel 3,8% dei pazienti, il vomito ha determinato la sospensione definitiva di zolbetuximab e nel 26,6% dei pazienti ha determinato un'interruzione della somministrazione. La velocità di infusione di zolbetuximab o della chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino è stata ridotta a causa di nausea nel 9,7% dei pazienti e a causa di vomito nel 7,8% dei pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, occorre monitorare attentamente il paziente per individuare la comparsa di reazioni avverse e somministrargli un trattamento di supporto appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FX31

Meccanismo d'azione

Zolbetuximab è un anticorpo monoclonale chimerico (IgG1 murina/umana) mirato alla molecola di giunzione stretta CLDN18.2. I dati non clinici suggeriscono che zolbetuximab si lega selettivamente a linee cellulari trasfettate con CLDN18.2 o a quelle che esprimono CLDN18.2 a livello endogeno. Zolbetuximab distrugge/elimina le cellule positive alla CLDN18.2 mediante citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) e citotossicità complemento-dipendente (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC). I medicinali citotossici hanno mostrato di aumentare l'espressione della CLDN18.2 sulle cellule tumorali umane e di migliorare le attività di ADCC e CDC indotte da zolbetuximab.

Effetti farmacodinamici

Sulla base delle analisi esposizione-risposta di efficacia e sicurezza condotte in pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico o della GGE HER2 negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico, i cui tumori sono positivi alla CLDN18.2, non si prevedono differenze clinicamente significative nell'efficacia o nella sicurezza tra le dosi di zolbetuximab di 800/400 mg/m² ogni 2 settimane e di 800/600 mg/m² ogni 3 settimane.

Immunogenicità

In base a un'analisi aggregata di dati provenienti da due studi di fase 3, l'incidenza complessiva di immunogenicità è stata del 9,5% (46 su 485 pazienti totali trattati con zolbetuximab 800/600 mg/m² ogni 3 settimane in associazione a mFOLFOX6/CAPOX sono risultati positivi agli anticorpi anti-farmaco [*anti-drug antibody*, ADA]). L'incidenza di anticorpi neutralizzanti è stata del 3,3% (16 su 485 pazienti totali). In considerazione della bassa incidenza degli ADA, l'effetto di questi anticorpi sulla farmacocinetica, sulla sicurezza e/o sull'efficacia di zolbetuximab non è certo.

Efficacia e sicurezza clinica

Adenocarcinoma gastrico o della GGE

Studi SPOTLIGHT (8951-CL-0301) e GLOW (8951-CL-0302)

La sicurezza e l'efficacia di zolbetuximab in associazione a chemioterapia è stata valutata in due studi di fase 3, in doppio cieco, randomizzati, multicentrici, in cui sono stati arruolati 1 072 pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico o della GGE HER2 negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico, i cui tumori erano positivi alla CLDN18.2. La positività alla CLDN18.2 (definita da $\geq 75\%$ di cellule tumorali che dimostrano una colorazione da moderata a forte della CLDN18 di membrana) è stata determinata mediante l'analisi immunoistochimica in un laboratorio centrale di campioni di tessuto di tumore gastrico o della GGE di tutti i pazienti con il saggio VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con zolbetuximab in associazione a chemioterapia (n=283 nello studio SPOTLIGHT, n=254 nello studio GLOW) o con placebo in associazione a chemioterapia (n=282 nello studio SPOTLIGHT, n=253 nello studio GLOW). Zolbetuximab è stato somministrato per via endovenosa a una dose di carico di 800 mg/m² (Giorno 1 del ciclo 1) seguita da dosi di mantenimento di 600 mg/m² ogni 3 settimane in associazione a mFOLFOX6 (oxaliplatino, acido folinico e fluorouracile) o CAPOX (oxaliplatino e capecitabina).

I pazienti arruolati nello studio SPOTLIGHT hanno ricevuto da 1 a 12 trattamenti con mFOLFOX6 [oxaliplatino 85 mg/m², acido folinico (leucovorina o equivalente locale) 400 mg/m², fluorouracile 400 mg/m² somministrati in bolo e fluorouracile 2400 mg/m² somministrato in infusione continua] nei Giorni 1, 15 e 29 di un ciclo di 42 giorni. Dopo 12 trattamenti i pazienti hanno potuto continuare il trattamento con zolbetuximab, 5-fluorouracile e acido folinico (leucovorina o equivalente locale) a discrezione dello sperimentatore, fino alla progressione di malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile.

I pazienti arruolati nello studio GLOW hanno ricevuto da 1 a 8 trattamenti con CAPOX somministrati nel Giorno 1 (oxaliplatino 130 mg/m²) e nei Giorni da 1 a 14 (capecitabina 1 000 mg/m²) di un ciclo di 21 giorni. Dopo 8 trattamenti con oxaliplatino, i pazienti hanno potuto continuare il trattamento con zolbetuximab e capecitabina a discrezione dello sperimentatore, fino alla progressione di malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Le caratteristiche basali erano generalmente simili tra gli studi, tranne per la percentuale di pazienti di origine asiatica rispetto ai pazienti di origine non asiatica in ogni studio.

Nello studio SPOTLIGHT, l'età mediana era di 61 anni (intervallo: da 20 a 86), il 62% dei soggetti era di sesso maschile, il 53% era di origine caucasica, il 38% era di origine asiatica, il 31% proveniva

dall'Asia e il 69% non proveniva dall'Asia. I pazienti presentavano al basale un performance status secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) di 0 (43%) o 1 (57%). I pazienti avevano un'area della superficie corporea media di 1,7 m² (intervallo: da 1,1 a 2,5). Il tempo mediano dalla diagnosi era di 56 giorni (intervallo: da 2 a 5366), il 36% dei tipi di tumore era diffuso, il 24% era intestinale, il 76% dei pazienti presentava adenocarcinoma gastrico, il 24% presentava adenocarcinoma della GGE, il 16% dei pazienti presentava malattia localmente avanzata e l'84% presentava malattia metastatica.

Nello studio GLOW, l'età mediana era di 60 anni (intervallo: da 21 a 83), il 62% dei soggetti era di sesso maschile, il 37% era di origine caucasica, il 63% era di origine asiatica, il 62% proveniva dall'Asia e il 38% non proveniva dall'Asia. I pazienti presentavano un performance status secondo l'ECOG al basale di 0 (43%) o 1 (57%). I pazienti avevano un'area della superficie corporea media di 1,7 m² (intervallo: da 1,1 a 2,3). Il tempo mediano dalla diagnosi era di 44 giorni (intervallo: da 2 a 6010), il 37% dei tipi di tumore era diffuso, il 15% era intestinale, l'84% dei pazienti presentava adenocarcinoma gastrico, il 16% presentava adenocarcinoma della GGE, il 12% dei pazienti presentava malattia localmente avanzata e l'88% presentava malattia metastatica.

L'endpoint di efficacia primario era la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) valutata in base ai criteri RECIST v1.1 da un comitato di revisione indipendente (*independent review committee*, IRC). L'endpoint di efficacia secondario principale era la sopravvivenza complessiva (*overall survival*, OS). Altri endpoint di efficacia secondari erano il tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR) e la durata della risposta (*duration of response*, DOR) valutati in base ai criteri RECIST v1.1 dall'IRC.

Nell'analisi primaria (finale della PFS e ad interim dell'OS), lo studio SPOTLIGHT ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di PFS (valutata dall'IRC) e di OS per i pazienti trattati con zolbetuximab in associazione a mFOLFOX6 rispetto ai pazienti trattati con placebo in associazione a mFOLFOX6. L'hazard ratio (HR) della PFS era 0,751 (IC al 95%: 0,598-0,942; P a 1 coda = 0,0066) e l'HR dell'OS era 0,750 (IC al 95%: 0,601-0,936; P a 1 coda = 0,0053).

L'analisi aggiornata della PFS e l'analisi finale dell'OS dello studio SPOTLIGHT sono presentate nella Tabella 5 e le Figure 1-2 mostrano le curve di Kaplan-Meier.

Nell'analisi primaria (finale della PFS e ad interim dell'OS), lo studio GLOW ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di PFS (valutata dall'IRC) e di OS per i pazienti trattati con zolbetuximab in associazione a CAPOX rispetto ai pazienti trattati con placebo in associazione a CAPOX. L'HR della PFS era 0,687 (IC al 95%: 0,544-0,866; P a 1 coda = 0,0007) e l'HR dell'OS era 0,771 (IC al 95%: 0,615-0,965; P a 1 coda = 0,0118).

L'analisi aggiornata della PFS e l'analisi finale dell'OS dello studio GLOW sono presentate nella Tabella 5 e le Figure 3-4 mostrano le curve di Kaplan-Meier.

Tabella 5. Risultati di efficacia negli studi SPOTLIGHT e GLOW

Endpoint	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Zolbetuximab con mFOLFOX6 n=283	Placebo con mFOLFOX6 n=282	Zolbetuximab con CAPOX n=254	Placebo con CAPOX n=253
Sopravvivenza libera da progressione				
Numero (%) di pazienti con eventi	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Mediana in mesi (IC al 95%) ^c	11,0 (9,7; 12,5)	8,9 (8,2; 10,4)	8,2 (7,3; 8,8)	6,8 (6,1; 8,1)
Hazard ratio (IC al 95%) ^{d,e}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Sopravvivenza complessiva				
Numero (%) di pazienti con eventi	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Mediana in mesi (IC al 95%) ^c	18,2 (16,1; 20,6)	15,6 (13,7; 16,9)	14,3 (12,1; 16,4)	12,2 (10,3; 13,7)
Hazard ratio (IC al 95%) ^{d,e}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Tasso di risposta obiettiva (ORR) e durata della risposta (DOR)				
ORR (%) (IC al 95%) ^f	48,1 (42,1; 54,1)	47,5 (41,6; 53,5)	42,5 (36,4; 48,9)	39,1 (33,1; 45,4)
DOR mediana in mesi (IC al 95%) ^f	9,0 (7,5; 10,4)	8,1 (6,5; 11,4)	6,3 (5,4; 8,3)	6,1 (4,4; 6,3)

^a. Cut-off dei dati dello studio SPOTLIGHT: 8 settembre 2023, tempo mediano di follow-up del braccio zolbetuximab in associazione a mFOLFOX6 è stato di 18,0 mesi.

^b. Cut-off dei dati dello studio GLOW: 12 gennaio 2024, tempo mediano di follow-up del braccio zolbetuximab in associazione a CAPOX è stato di 20,6 mesi.

^c. In base alla stima di Kaplan-Meier.

^d. I fattori di stratificazione erano area geografica, numero di sedi metastatiche, pregressa gastrectomia mediante tecnologia di risposta interattiva e ID dello studio (SPOTLIGHT/GLOW).

^e. In base al modello dei rischi proporzionali di Cox con trattamento, area geografica, numero di organi con sedi metastatiche e pregressa gastrectomia come variabili esplicative e ID dello studio (SPOTLIGHT/GLOW).

^f. In base alla valutazione dell'IRC e risposte non confermate.

Un'analisi di efficacia combinata degli studi SPOTLIGHT e GLOW dell'OS finale e della PFS aggiornata ha determinato una PFS mediana (valutata dall'IRC) di 9,2 mesi (IC al 95%: 8,4-10,4) per zolbetuximab in associazione a mFOLFOX6/CAPOX rispetto a 8,2 mesi (IC al 95%: 7,6-8,4) per placebo con mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,712, IC al 95%: 0,610-0,831] e un'OS mediana per zolbetuximab in associazione a mFOLFOX6/CAPOX di 16,4 mesi (IC al 95%: 15,0-17,9) rispetto a 13,7 mesi (IC al 95%: 12,3-15,3) per placebo con mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,774, IC al 95%: 0,672-0,892].

Figura 1. Grafico della sopravvivenza libera da progressione secondo Kaplan-Meier, studio SPOTLIGHT

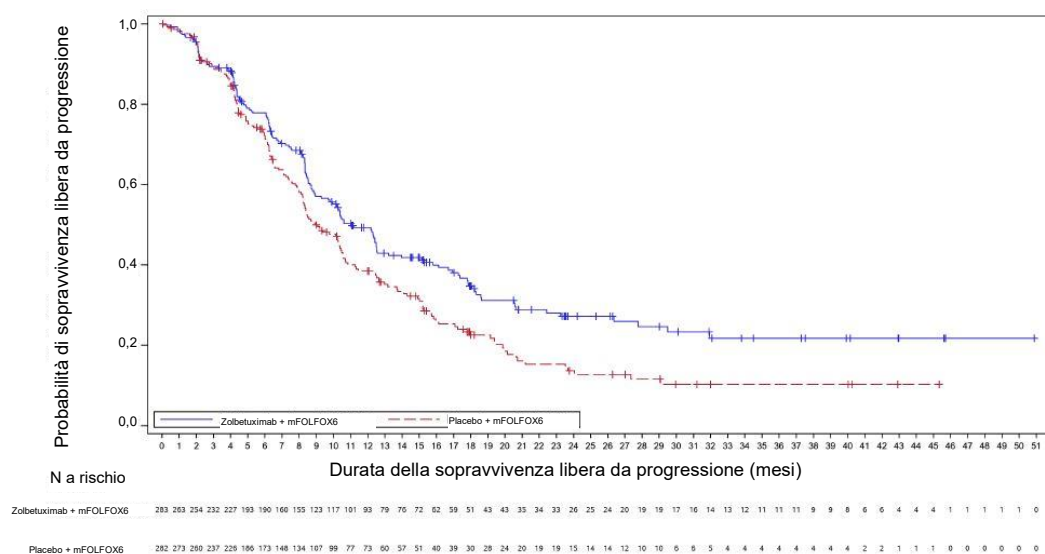


Figura 2. Grafico della sopravvivenza complessiva secondo Kaplan-Meier, studio SPOTLIGHT

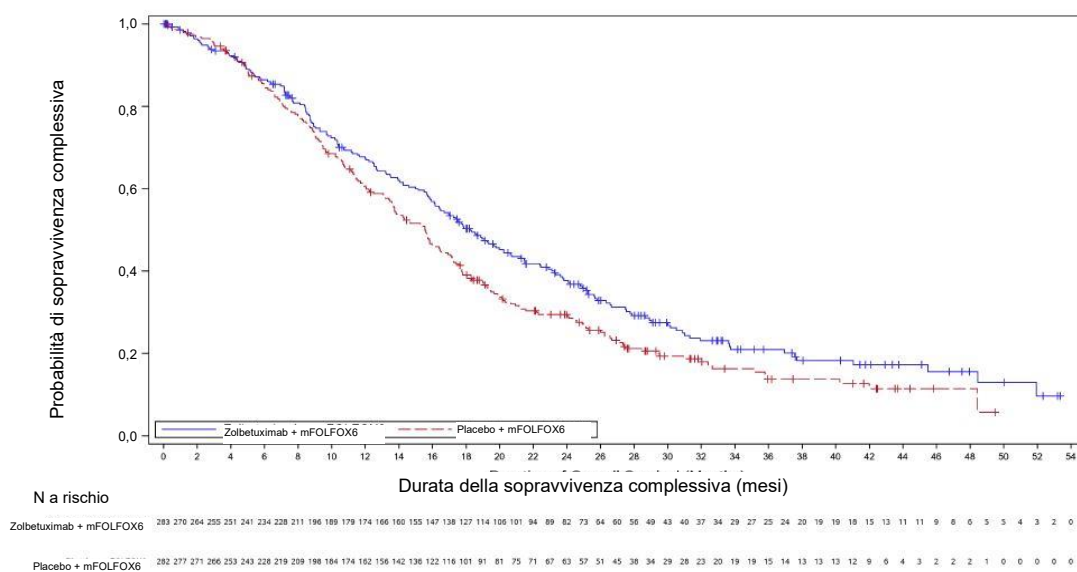


Figura 3. Grafico della sopravvivenza libera da progressione secondo Kaplan-Meier, studio GLOW

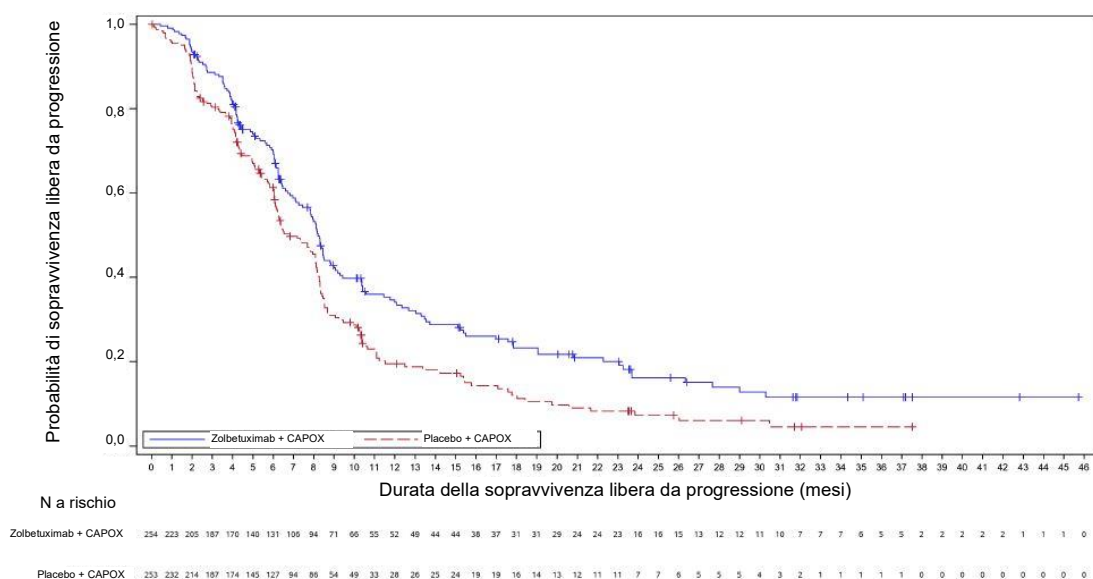
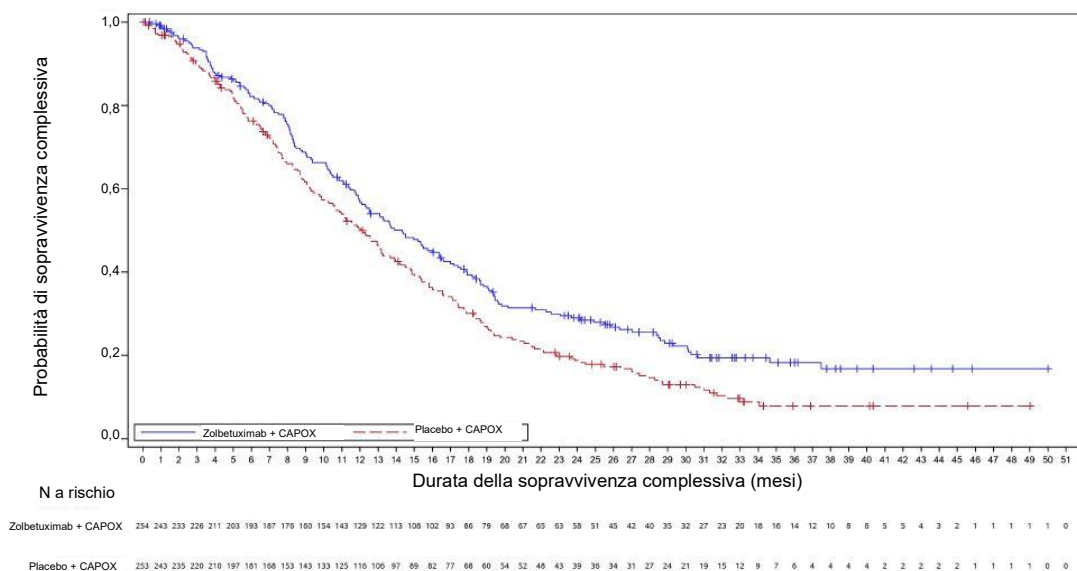


Figura 4. Grafico della sopravvivenza complessiva secondo Kaplan-Meier, studio GLOW



Le analisi esplorative dei sottogruppi per l'efficacia negli studi SPOTLIGHT e GLOW hanno mostrato una differenza in termini di PFS e OS per i soggetti di origine caucasica rispetto a quelli di origine asiatica.

Nello studio SPOTLIGHT, nei pazienti di origine caucasica è stata determinata una PFS (valutata dall'IRC) con un HR di 0,872 [IC al 95%: 0,653-1,164] e una HR dell'OS di 0,940 [IC al 95%: 0,718-1,231] per zolbetuximab in associazione a mFOLFOX6 rispetto al placebo con mFOLFOX6. Nei pazienti di origine asiatica, è stata determinata una PFS (valutata dall'IRC) con un HR di 0,526 [IC al 95%: 0,354;0,781] e un HR dell'OS di 0,636 [IC al 95%: 0,450; 0,899] per zolbetuximab in associazione a mFOLFOX6 rispetto al placebo con mFOLFOX6. Nello studio GLOW, nei pazienti di origine caucasica è stata determinata una PFS (valutata dall' IRC) con un HR di 0,891 [IC al 95%: 0,622; 1,276] e un HR dell'OS di 0,805 [IC al 95%: 0,579; 1,120] per zolbetuximab in associazione a CAPOX rispetto al placebo con CAPOX. Nei pazienti di origine asiatica, è stata determinata una PFS (valutata dall' IRC) con un HR di 0,616 [IC al 95%: 0,467; 0,813] e un HR

dell'OS di 0,710 [IC al 95%: 0,549; 0,917] per zolbetuximab in associazione a CAPOX rispetto al placebo con CAPOX.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con zolbetuximab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per adenocarcinoma gastrico o della GGE (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione per via endovenosa, zolbetuximab ha mostrato di avere una farmacocinetica proporzionale alla dose a dosi comprese tra 33 mg/m² e 1 000 mg/m². Quando è stato somministrato a dosi di 800/600 mg/m² ogni 3 settimane, lo stato stazionario è stato raggiunto entro 24 settimane con una C_{max} e un'AUC_{tau} medie (DS) rispettivamente di 453 (82) µg/mL e 4 125 (1 169) giorno•µg/mL in base a un'analisi della farmacocinetica di popolazione. Quando somministrato a dosi di 800/400 mg/m² ogni 2 settimane, si prevede che lo stato stazionario sarà raggiunto entro 22 settimane con una C_{max} e un'AUC_{tau} (DS) medie rispettivamente di 359 (68) µg/mL e 2 758 (779) giorno•µg/mL in base a un'analisi della farmacocinetica di popolazione.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio stimato di zolbetuximab allo stato stazionario era di 5,5 L.

Biotrasformazione

Si prevede che zolbetuximab venga catabolizzato in peptidi e amminoacidi di piccole dimensioni.

Eliminazione

La clearance (CL) di zolbetuximab è diminuita nel corso del tempo, con una riduzione massima dai valori basali del 57,6%, che ha determinato una clearance allo stato stazionario (CL_{ss}) media di popolazione di 0,0117 L/ora. L'emivita di zolbetuximab era compresa tra 7,6 e 15,2 giorni durante il trattamento.

Popolazioni speciali

Anziani

L'analisi della farmacocinetica di popolazione indica che l'età [intervallo: da 22 a 83 anni; 32,2% (230/714) di età >65 anni, 5,0% (36/714) di età >75 anni] non ha determinato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di zolbetuximab.

Etnia e sesso

In base all'analisi della farmacocinetica di popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di zolbetuximab in base al sesso [62,3% dei soggetti di sesso maschile, 37,7% di sesso femminile] o alla etnia [50,1% dei soggetti di origine caucasica, 42,2% di origine asiatica, 4,2% con dato mancante, 2,7% di altra origine e 0,8% di origine nera].

Compromissione renale

In base all'analisi della farmacocinetica di popolazione eseguita usando i dati provenienti dagli studi clinici condotti in pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico o della GGE, non sono state identificate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di zolbetuximab nei pazienti con compromissione renale da lieve (CrCL da ≥60 a <90 mL/min; n=298) a moderata (CrCL da ≥30 a <60 mL/min; n=109) basata sulla CrCL stimata con la formula di Cockcroft-Gault.

Zolbetuximab è stato valutato solo in un numero limitato di pazienti con compromissione renale severa (CrCL da ≥ 15 a < 30 mL/min; n=1). L'effetto della compromissione renale severa sulla farmacocinetica di zolbetuximab non è noto.

Compromissione epatica

In base all'analisi della farmacocinetica di popolazione eseguita usando i dati provenienti dagli studi clinici condotti in pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico o della GGE, non sono state identificate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di zolbetuximab nei pazienti con compromissione epatica lieve, misurata con TB e AST (TB $\leq$ ULN e AST $>$ ULN, o TB da > 1 a $1,5 \times$ ULN e qualsiasi AST; n=108). Zolbetuximab è stato valutato solo in un numero limitato di pazienti con compromissione epatica moderata (TB da $> 1,5$ a $3 \times$ ULN e qualsiasi AST; n=4) e non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica severa (TB da > 3 a $10 \times$ ULN e qualsiasi AST). L'effetto della compromissione epatica moderata o severa sulla farmacocinetica di zolbetuximab non è noto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare la carcinogenicità o la mutagenicità.

Non sono stati osservati tossicità o altri effetti avversi correlati a zolbetuximab sui sistemi cardiovascolare, respiratorio o nervoso centrale di topi trattati con zolbetuximab per 13 settimane a esposizioni sistemiche fino a 7,0 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata di 600 mg/m² (in base all'AUC) o in scimmie cynomolgus trattate con zolbetuximab per 4 settimane a esposizioni sistemiche fino a 6,1 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata di 600 mg/m² (in base all'AUC).

In uno studio di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale, nel quale zolbetuximab è stato somministrato a topi femmina gravidi durante il periodo dell'organogenesi a esposizioni sistemiche fino a circa 6,2 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata di 600 mg/m² (in base all'AUC), zolbetuximab ha attraversato la barriera placentare. La concentrazione finale di zolbetuximab nel siero fetale al Giorno 18 di gestazione era più elevata di quella osservata nel siero materno al Giorno 16 di gestazione. Zolbetuximab non ha causato nessuna anomalia fetale esterna o viscerale (malformazioni o variazioni).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Arginina
Acido fosforico (E 338)
Saccarosio
Polisorbato 80 (E 433)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

4 anni.

Soluzione ricostituita nel flaconcino

I flaconcini ricostituiti possono essere conservati a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) per un massimo di 6 ore. Non congelarli né esporli alla luce solare diretta. Se si supera il periodo di conservazione raccomandata, eliminare i flaconcini non utilizzati contenenti la soluzione ricostituita.

Soluzione diluita nella sacca di infusione

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione diluita nella sacca deve essere somministrata immediatamente. Se non viene somministrata immediatamente, la sacca di infusione preparata deve essere conservata:

- in frigorifero (2°C - 8°C) per non più di 24 ore, incluso il tempo di infusione, a partire dal termine della preparazione della sacca di infusione. Non congelare.
- a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) per non più di 8 ore, incluso il tempo di infusione, a partire dal momento in cui la sacca di infusione preparata viene estratta dal frigorifero.

Non esporre alla luce solare diretta. Se si supera il periodo di conservazione raccomandata, eliminare le sacche di infusione preparate non utilizzate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di Vyloy 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino da 20 mL di vetro di tipo I con finitura del collo blowback di tipo europeo, tappo grigio in gomma bromobutilica con film in etilene tetrafluoroetilene e sigillo in alluminio con capsula di chiusura verde.

Flaconcino di Vyloy 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino da 50 mL di vetro di tipo I con finitura del collo blowback, di tipo europeo, tappo grigio in gomma bromobutilica con film in etilene tetrafluoroetilene e sigillo in alluminio con capsula di chiusura viola.

Confezione da 100 mg: una scatola contiene 1 o 3 flaconcini.

Confezione da 300 mg: una scatola contiene 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

Ricostituzione nel flaconcino monodose

- Seguire le procedure per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali antitumorali.
- Utilizzare una tecnica asettica appropriata per la ricostituzione e la preparazione delle soluzioni.
- Calcolare la dose raccomandata in base all'area della superficie corporea del paziente per determinare il numero di flaconcini necessari.
- Ricostituire ciascun flaconcino come riportato di seguito. Se possibile, indirizzare il getto di acqua sterile per preparazioni iniettabili (*sterile water for injections*, SWFI) contro le pareti del flaconcino e non direttamente sulla polvere liofilizzata:

- a. Flaconcino da 100 mg: aggiungere lentamente 5 mL di SWFI, ottenendo 20 mg/mL di zolbetuximab.
 - b. Flaconcino da 300 mg: aggiungere lentamente 15 mL di SWFI, ottenendo 20 mg/mL di zolbetuximab.
- Ruotare lentamente ogni flaconcino fino a quando il contenuto non sarà completamente disciolto. Lasciare riposare il(i) flaconcino(i) ricostituito(i). Ispezionare visivamente la soluzione fino a quando le bolle d'aria non saranno scomparse. Non agitare il flaconcino.
 - Ispezionare visivamente la soluzione per individuare la presenza di particolato o di alterazione del colore. La soluzione ricostituita deve essere da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla e priva di particelle visibili. Eliminare qualsiasi flaconcino che presenti particelle visibili o alterazione del colore.
 - In base alla quantità della dose calcolata, la soluzione ricostituita nel(i) flaconcino(i) deve essere aggiunta immediatamente alla sacca di infusione. Questo prodotto non contiene conservanti. Se non viene utilizzato immediatamente, vedere paragrafo 6.3 per la conservazione dei flaconcini ricostituiti.

Diluizione nella sacca di infusione

- Aspirare la quantità della dose calcolata di soluzione ricostituita dal(i) flaconcino(i) e trasferirla in una sacca di infusione.
- Diluire con cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione per infusione. La dimensione della sacca di infusione deve consentire di aggiungere una quantità di diluente sufficiente a raggiungere una concentrazione finale di 2 mg/mL di zolbetuximab.

La soluzione diluita per la somministrazione di zolbetuximab è compatibile con sacche di infusione endovenosa realizzate in polietilene (PE), polipropilene (PP), polivinilcloruro (PVC) con plastificante [Di(2-etilesil) ftalato (DEHP) o triocetil trimellitato (TOTM)], copolimero etilene-propilene, copolimero etilene-vinil acetato (EVA), PP e copolimero stirene-etilene-butilene-stirene o vetro (flacone per somministrazione) e linee di infusione realizzate in PE, poliuretano (PU), PVC con plastificante [DEHP, TOTM o Di(2-etilesil) tereftalato], polibutadiene (PB) o elastomero PP modificato con membrane filtranti in linea (dimensione dei pori di 0,2 µm) realizzate in polietersolfone (PES) o polisolfone.

- Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare la sacca.
- Prima dell'uso, ispezionare visivamente la sacca di infusione per individuare la presenza di eventuale particolato. La soluzione diluita deve essere priva di particelle visibili. Non usare la sacca di infusione se si osserva la presenza di particolato.
- Eliminare l'eventuale parte residua non utilizzata nei flaconcini monodose.

Somministrazione

- Non somministrare in concomitanza altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.
- Somministrare l'infusione immediatamente nell'arco di almeno 2 ore attraverso una linea endovenosa. Non somministrare mediante push o bolo endovenoso.

Non sono state osservate incompatibilità con dispositivi di trasferimento a sistema chiuso realizzati in PP, PE, acciaio inossidabile, silicone (gomma/olio/resina), poliisoprene, PVC o con plastificante [TOTM], copolimero acrilonitrile-butadiene-stirene (ABS), copolimero metil metacrilato-ABS, elastomero termoplastico, politetrafluoroetilene, policarbonato, PES, copolimero acrilico, polibutilene tereftalato, PB o copolimero EVA.

Non sono state osservate incompatibilità con il port centrale realizzato in gomma siliconica, lega di titanio o PVC con plastificante [TOTM].

- Si raccomanda di usare filtri in linea (dimensione dei pori di 0,2 µm con i materiali elencati sopra) durante la somministrazione.
- Se non viene somministrata immediatamente, vedere paragrafo 6.3 per la conservazione della sacca di infusione preparata.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1856/001
EU/1/24/1856/002
EU/1/24/1856/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 settembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Patheon Biologics LLC
4766 LaGuardia Drive,
Saint Louis, Missouri (MO) 63134-3116
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Astellas Ireland Co. Limited
Killorglin Co. Kerry
V93 FC86
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyloy 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.
zolbetuximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino di polvere contiene 100 mg di zolbetuximab.
Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 20 mg di zolbetuximab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene arginina, acido fosforico (E 338), saccarosio e polisorbato 80 (E 433).

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino
3 flaconcini

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo la ricostituzione e la diluizione.
Non agitare.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Paesi Bassi

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyloy 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.
zolbetuximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 100 mg di zolbetuximab.
Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 20 mg di zolbetuximab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene arginina, E 338, saccarosio ed E 433.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso e.v. dopo la ricostituzione e la diluizione.
Non agitare.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1856/001
EU/1/24/1856/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vyloy 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.
zolbetuximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino di polvere contiene 300 mg di zolbetuximab.
Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 20 mg di zolbetuximab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene arginina, acido fosforico (E 338), saccarosio e polisorbato 80 (E 433).

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo la ricostituzione e la diluizione.
Non agitare.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Paesi Bassi

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1856/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vyloy 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.
zolbetuximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 300 mg di zolbetuximab.
Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 20 mg di zolbetuximab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene arginina, E 338, saccarosio ed E 433.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso e.v. dopo la ricostituzione e la diluizione.
Non agitare.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1856/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vyloy 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione Vyloy 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione zolbetuximab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vyloy e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Vyloy
3. Come viene somministrato Vyloy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vyloy
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vyloy e a cosa serve

Vyloy contiene il principio attivo zolbetuximab, un anticorpo monoclonale che può riconoscere e legarsi a determinate cellule tumorali. Il legame del medicinale a queste cellule tumorali porta il sistema immunitario ad attaccarle e ucciderle.

Questo medicinale è utilizzato per trattare pazienti adulti affetti da cancro dello stomaco (gastrico) o della giunzione gastro-esofagea. La giunzione gastro-esofagea è il punto in cui l'esofago si collega allo stomaco.

Questo medicinale viene somministrato ai pazienti i cui tumori sono positivi alla proteina *Claudina 18.2 (CLDN18.2)* (significa che la proteina è prodotta nelle cellule) e negativi alle proteine chiamate "recettore 2 del fattore di crescita dell'epidermide umano (HER2)" (significa che la proteina non viene prodotta o viene prodotta in piccole quantità). Viene somministrato ai pazienti il cui cancro gastrico o della giunzione gastro-esofagea non può essere asportato chirurgicamente o si è diffuso ad altre parti del corpo.

Questo medicinale viene somministrato in associazione ad altri medicinali antitumorali contenenti fluoropirimidina e/o platino. È importante che lei legga anche i fogli illustrativi di questi altri medicinali. Se ha qualsiasi dubbio su questi medicinali, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Vyloy

Vyloy non deve esserle somministrato

- se è allergico a zolbetuximab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato questo medicinale perché potrebbe causare:

- **Reazioni allergiche (da ipersensibilità), inclusa anafilassi.** Durante o dopo la somministrazione dell'infusione possono verificarsi reazioni allergiche gravi. Informi immediatamente il medico o richieda assistenza medica urgente se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di una reazione allergica grave:
 - aree della pelle rosso-rosacee gonfie e pruriginose (orticaria),
 - tosse persistente,
 - problemi respiratori quali respiro sibilante o
 - tensione alla gola/alterazione della voce.
- **Reazioni correlate all'infusione.** Durante o dopo la somministrazione dell'infusione (flebo) possono verificarsi reazioni correlate all'infusione gravi. Informi immediatamente il medico o richieda assistenza medica urgente se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di una reazione correlata all'infusione:
 - nausea (sensazione di malessere),
 - vomito (malessere),
 - mal di stomaco,
 - aumento della salivazione (ipersecrezione salivare),
 - febbre,
 - fastidio al torace,
 - brividi o tremore,
 - mal di schiena,
 - tosse o
 - pressione arteriosa alta (ipertensione).
- **Nausea e vomito.** Informi il medico se manifesta nausea prima dell'inizio dell'infusione. Nausea e vomito sono molto comuni durante il trattamento e a volte possono essere gravi. Il medico potrebbe somministrarle un altro medicinale prima di ogni infusione per attenuare la nausea e il vomito.

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi di questi segni o sintomi oppure se peggiorano. Il medico potrebbe:

- somministrarle altri medicinali per alleviare i sintomi o prevenire le complicanze,
- ridurre la velocità dell'infusione o
- interrompere il trattamento per un certo periodo o definitivamente.

Bambini e adolescenti

Non c'è un uso rilevante di Vyloy nei bambini e negli adolescenti, poiché non è stato studiato in questo gruppo di età per il trattamento del cancro dello stomaco (gastrico) o della giunzione gastro-esofagea.

Altri medicinali e Vyloy

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi medicinali senza obbligo di prescrizione.

Gravidanza

Vyloy non deve essere usato in gravidanza, a meno che il medico non lo raccomandi specificamente. Non è noto se questo medicinale sia dannoso per il nascituro. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Allattamento

L'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con Vyloy. Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno. Informi il medico se sta allattando o intende allattare al seno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Vyloy alteri la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

Vyloy contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 1,05 mg e 3,15 mg di polisorbato 80 per ogni dose da 100 mg e 300 mg di Vyloy rispettivamente. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

L'infusione di Vyloy contiene sodio

Questo medicinale non contiene sodio, tuttavia per la diluizione del prodotto prima dell'infusione viene utilizzata una soluzione salina. Parli con il medico se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sale.

3. Come viene somministrato Vyloy

Vyloy le verrà somministrato in ospedale o in un ambulatorio, con la supervisione di un medico esperto nei trattamenti antitumorali. Questo medicinale le verrà somministrato mediante infusione endovenosa (flebo) in vena nell'arco di almeno 2 ore.

Quanto Vyloy le verrà somministrato

Il medico deciderà la quantità di questo medicinale che le verrà somministrata. Generalmente questo medicinale le verrà somministrato ogni 2 o 3 settimane, in base agli altri medicinali antitumorali scelti dal medico. Il medico deciderà la quantità di trattamenti di cui lei avrà bisogno.

Se salta una dose di Vyloy

È molto importante che non salti una dose di questo medicinale. Se salta un appuntamento, chiami il medico per riprogrammare il suo appuntamento il prima possibile.

Se interrompe il trattamento con Vyloy

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza averne parlato con il medico. L'interruzione del trattamento potrebbe arrestare l'effetto del medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possibili potrebbero essere gravi:

- **Reazioni da ipersensibilità (allergiche) (inclusa reazione da ipersensibilità e anafilattica) – comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10). Informi immediatamente il medico o richieda assistenza medica urgente se manifesta uno di questi sintomi di una reazione allergica grave: aree della pelle rosso-rosacee gonfie e pruriginose (orticaria), tosse persistente, problemi respiratori quali respiro sibilante o tensione alla gola/alterazione della voce.

- **Reazione correlata all'infusione – comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10). Informi immediatamente il medico o richieda assistenza medica urgente se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi di una reazione correlata all'infusione: nausea, vomito, mal di stomaco, aumento della salivazione (ipersecrezione salivare), febbre, fastidio al torace, brividi o tremore, mal di schiena, tosse o pressione arteriosa alta (ipertensione).
- **Nausea e vomito – molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10). Informi il medico se questi sintomi non scompaiono o peggiorano.

Altri possibili effetti indesiderati:

Informi il medico se questi effetti indesiderati si aggravano.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- diminuzione dell'appetito
- bassa conta dei globuli bianchi
- bassi livelli di albumina nel sangue (ipoalbuminemia)
- gonfiore della parte inferiore delle gambe o delle mani (edema periferico)
- peso diminuito
- febbre (piressia)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- indigestione (dispepsia)
- aumento della salivazione (ipersecrezione salivare)
- pressione arteriosa aumentata (ipertensione)
- brividi

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Infiammazione della mucosa gastrica (gastrite)

Altri effetti indesiderati segnalati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Perdita di proteine dall'apparato digerente (gastroenteropatia proteino-disperdente)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vyloy

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo medicinale e del corretto smaltimento di eventuale prodotto inutilizzato. Le informazioni seguenti sono destinate agli operatori sanitari.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare alcuna parte non utilizzata dei flaconcini monodose per riutilizzarla. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vyloy

- Il principio attivo è zolbetuximab.
- Un flaconcino da 100 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di zolbetuximab.
- Un flaconcino da 300 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 300 mg di zolbetuximab.
- Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 20 mg di zolbetuximab.
- Gli altri componenti sono arginina, acido fosforico (E 338), saccarosio e polisorbato 80 (E 433) (vedere paragrafo 2 “Vyloy contiene polisorbato 80”).

Descrizione dell'aspetto di Vyloy e contenuto della confezione

Vyloy polvere per concentrato per soluzione per infusione è una polvere liofilizzata da bianca a biancastra.

Vyloy è fornito in una scatola contenente 1 o 3 flaconcini di vetro.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

Produttore

Astellas Ireland Co. Limited
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0) 2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf.: +45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: +49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o
Tel: +385 1670 0102

Ireland

Astellas Pharma Co., Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 22588600

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: +31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o
Tel: +386 14011400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

Ricostituzione nel flaconcino monodose

- Seguire le procedure per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali antitumorali.
- Utilizzare una tecnica asettica appropriata per la ricostituzione e la preparazione delle soluzioni.
- Calcolare la dose raccomandata in base all'area della superficie corporea del paziente per determinare il numero di flaconcini necessari.
- Ricostituire ciascun flaconcino come riportato di seguito. Se possibile, indirizzare il getto di acqua sterile per preparazioni iniettabili (*steril water for injections*, SWFI) contro le pareti del flaconcino e non direttamente sulla polvere liofilizzata:
 - a. Flaconcino da 100 mg: aggiungere lentamente 5 mL di SWFI, ottenendo 20 mg/mL di zolbetuximab.
 - b. Flaconcino da 300 mg: aggiungere lentamente 15 mL di SWFI, ottenendo 20 mg/mL di zolbetuximab.
- Ruotare lentamente ogni flaconcino fino a quando il contenuto non sarà completamente disciolto. Lasciare riposare il(i) flaconcino(i) ricostituito(i). Ispezionare visivamente la soluzione fino a quando le bolle d'aria non saranno scomparse. Non agitare il(i) flaconcino(i).
- Ispezionare visivamente la soluzione per individuare la presenza di particolato e di alterazione del colore. La soluzione ricostituita deve essere da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla e priva di particelle visibili. Eliminare qualsiasi flaconcino che presenti particelle visibili o alterazione del colore.
- In base alla quantità della dose calcolata, la soluzione ricostituita nel(i) flaconcino(i) deve essere aggiunta immediatamente alla sacca di infusione. Questo prodotto non contiene conservanti.

Diluizione nella sacca di infusione

- Aspirare la quantità della dose calcolata di soluzione ricostituita dal(i) flaconcino(i) e trasferirla in una sacca di infusione.
- Diluire con cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione per infusione. La dimensione della sacca di infusione deve consentire di aggiungere una quantità di diluente sufficiente a raggiungere una concentrazione finale di 2 mg/mL di zolbetuximab.

La soluzione diluita per la somministrazione di zolbetuximab è compatibile con sacche di infusione endovenosa realizzate in polietilene (PE), polipropilene (PP), polivinilcloruro (PVC) con plastificante [Di(2etilesil) ftalato (DEHP) o triocetil trimellitato (TOTM)], copolimero etilene-propilene, copolimero etilene-vinil acetato (EVA), PP e copolimero stirene-etilene-butilene-stirene o vetro (flacone per somministrazione) e linee di infusione realizzate in PE, poliuretano (PU), PVC con plastificante [DEHP, TOTM o Di(2-etilesil) tereftalato], polibutadiene (PB) o elastomero PP modificato con membrane filtranti in linea (dimensione dei pori di 0,2 µm) realizzate in polietersolfone (PES) o polisolfone.

- Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare la sacca.
- Prima dell'uso, ispezionare visivamente la sacca di infusione per individuare la presenza di eventuale particolato. La soluzione diluita deve essere priva di particelle visibili. Non usare la sacca di infusione se si osserva la presenza di particolato.
- Eliminare l'eventuale parte residua non utilizzata nei flaconcini monodose.

Somministrazione

- Non somministrare in concomitanza altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.
- Somministrare l'infusione immediatamente nell'arco di almeno 2 ore attraverso una linea endovenosa. Non somministrare mediante push o bolo endovenoso.

Non sono state osservate incompatibilità con dispositivi di trasferimento a sistema chiuso realizzati in PP, PE, acciaio inossidabile, silicone (gomma/olio/resina), poliisoprene, PVC o con plastificante [TOTM], copolimero acrilonitrile-butadiene-stirene (ABS), copolimero metil metacrilato-ABS, elastomero termoplastico, politetrafluoroetilene, policarbonato, PES, copolimero acrilico, polibutilene tereftalato, PB o copolimero EVA.

Non sono state osservate incompatibilità con il port centrale realizzato in gomma siliconica, lega di titanio o PVC con plastificante [TOTM].

- Si raccomanda di usare filtri in linea (dimensione dei pori di 0,2 µm con i materiali elencati sopra) durante la somministrazione.

Smaltimento

Vyloy è esclusivamente monouso.

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