Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Vyloy, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/005868/II/0006/G) qed jiġu immarkati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyloy>

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vyloy 100 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Vyloy 300 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Vyloy 100 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett tat-trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg zolbetuximab.

Vyloy 300 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett tat- trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 300 mg zolbetuximab.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta’ soluzzjoni fih 20 mg ta’ zolbetuximab.

Zolbetuximab jiġi prodott fiċ-ċelluli tal-ovarji tal-hamster Ċiniż permezz tat-teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Eċċipjenti b’effett magħruf

Kull mL tal-konċentrat fih 0.21 mg ta’ polysorbate 80.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofiliżżat abjad għal abjad maħmuġ.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Vyloy, flimkien ma’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta’ pazjenti adulti b’adenokarċinoma gastrika jew tal-ġunzjoni gastroesofagali (GEJ, *gastro-oesophageal junction*) lokalment avvanzata li ma tistax titneħħa kirurġikament jew metastatika li huma negattivi għal HER2 u li t-tumuri tagħhom huma pożittivi għal Claudin (CLDN) 18.2 (ara sezzjoni 4.2).

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-trattament għandu jingħata b’riċetta, jinbeda u jiġi sorveljat minn tabib b’esperjenza fl-użu ta’ terapiji kontra l-kanċer. Ir-riżorsi għall-ġestjoni ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva u/jew reazzjonijiet anafilattiċi għandhom ikunu disponibbli.

Għażla tal-pazjenti

Pazjenti eliġibbli għandu jkollhom status ta’ tumur pożittiv għal CLDN18.2 definit bħala ≥ 75% taċ-ċelluli tat-tumur li juru tbajja’ immunoistokimiċi ta’ CLDN18 tal-membrana moderati għal qawwija, kif evalwat minn IVD bil-marka CE bl-iskop maħsub korrispondenti. Jekk l-IVD bil-marka CE ma jkunx disponibbli, għandu jintuża test alternattiv ivvalidat.

Pożoloġija

*Qabel l-għoti*

Jekk pazjent ikun qed jesperjenza nawsja u/jew rimettar qabel ma jingħata zolbetuximab, is-sintomi għandhom jiġu solvuti għal Grad ≤ 1 qabel ma tingħata l-ewwel infużjoni.

Qabel kull infużjoni ta’ zolbetuximab, il-pazjenti għandhom jingħataw premedikazzjoni b’taħlita ta’ antiemetiċi (eż., imblokkaturi tar-riċetturi NK-1 u imblokkaturi tar-riċetturi 5-HT3, kif ukoll prodotti mediċinali oħra kif indikat).

Il-premedikazzjoni b’taħlita ta’ antiemetiċi hija importanti għall-immaniġġar tad-dardir u r-rimettar biex jiġi evitat it-twaqqif bikri tat-trattament b’zolbetuximab (ara sezzjoni 4.4). Tista’ wkoll tiġi kkunsidrata premedikazzjoni b’kortikosterojdi sistemiċi skont il-linji gwida lokali tat-trattament b’mod partikolari qabel l-ewwel infużjoni ta’ zolbetuximab.

*Doża rakkomandata*

Id-doża rakkomandata għandha tiġi kkalkulata skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, *body surface area*) għad-doża qawwija tal-bidu ta’ zolbetuximab u d-dożi ta’ manteniment kif previst fit-Tabella 1.

|  |
| --- |
| **Tabella 1. Doża ta’ zolbetuximab rakkomandata bbażata fuq il-BSA** |
| **Doża waħda qawwija tal-bidu** | **Dożi ta’ manteniment** | **Tul tat-terapija** |
| F’Ċiklu 1, Jum 1a800 mg/m2 ġol-viniAgħti zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha fluoropyrimidine u platinu (ara sezzjoni 5.1).b | Jinbdew 3 ġimgħat wara d-doża waħda qawwija tal-bidu, 600 mg/m2 ġol-vini,kull 3 ġimgħatjewJinbdew ġimagħatejn wara d-doża waħda qawwija tal-bidu, 400 mg/m2 ġol-vini,kull ġimagħtejnAgħti zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha fluoropyrimidine u platinu (ara sezzjoni 5.1).b | Sakemm tipprogressa l-marda jew it-tossiċità ssir inaċċettabbli. |

a. It-tul taċ-ċiklu ta’ zolbetuximab huwa ddeterminat abbażi tas-sinsla rispettiva tal-kimoterapija (ara sezzjoni 5.1).

b. Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine jew il-platinu rigward informazzjoni dwar id-dożaġġ għall-kimoterapija.

*Modifiki fid-doża*

L-ebda tnaqqis fid-doża għal zolbetuximab mhu rakkomandat. Ir-reazzjonijiet avversi għal zolbetuximab huma mmaniġġati permezz ta’ tnaqqis fir-rata tal-infużjoni, interruzzjoni, u/jew twaqqif kif ippreżentat fit-Tabella 2.

**Tabella 2. Modifiki fid-doża għal zolbetuximab**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Reazzjoni avversa** | **Severitàa** | **Modifika fid-doża** |
| Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva | Reazzjoni anafilattika, anafilassi suspettata, Grad 3 jew 4 | Waqqaf l-infużjoni immedjatament u waqqaf b’mod permanenti. |
| Grad 2 | Interrompi l-infużjoni sal-Grad ≤ 1, imbagħad ibda b’rata mnaqqsa tal-infużjonib għall-infużjoni li jkun fadal.Għall-infużjoni li jmiss, għati premedi­kazzjoni b’antihistamines u agħti skont ir-rati tal-infużjoni fit-Tabella 3. |
| Reazzjoni relatata mal-infużjoni | Grad 3 jew 4 | Waqqaf l-infużjoni immedjatament u waqqaf b’mod permanenti. |
| Grad 2 | Interrompi l-infużjoni sal-Grad ≤ 1, imbagħad ibda b’rata mnaqqsa tal-infużjonib għall-infużjoni li jkun fadal.Għall-infużjoni li jmiss, għati premedi­kazzjoni b’antihistamines u agħti skont ir-rati tal-infużjoni fit-Tabella 3. |
| Nawsja | Grad 2 jew 3 | Interrompi l-infużjoni sal-Grad ≤ 1, imbagħad ibda b’rata mnaqqsa tal-infużjonib għall-infużjoni li jkun fadal.Għall-infużjoni li jmiss, agħti skont ir-rati tal-infużjoni fit-Tabella 3. |
| Rimettar  | Grad 4 | Waqqaf b’mod permanenti. |
| Grad 2 jew 3 | Interrompi l-infużjoni sal-Grad ≤ 1, imbagħad ibda b’rata mnaqqsa tal-infużjonib għall-infużjoni li jkun fadal. Għall-infużjoni li jmiss, agħti skont ir-rati tal-infużjoni fit-Tabella 3. |

1. It-tossiċità ġiet ikklassifikata skont il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni tan-National Cancer Institute għal Avvenimenti Avversi Verżjoni 4.03 (NCI-CTCAE v4.03) fejn il-Grad 1 huwa ħafif, il-Grad 2 huwa moderat, il-Grad 3 huwa sever, il-Grad 4 huwa ta’ theddida għall-ħajja.
2. It-tnaqqis fir-rata tal-infużjoni għandu jiġi ddeterminat skont il-ġudizzju kliniku tat-tabib abbażi tat-tollerabilità tal-pazjent, is-severità tat-tossiċità, u r-rata ta’ infużjoni ttollerata qabel (ara sezzjoni 4.4 għar-rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ tal-pazjenti).

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f’pazjenti ta’ ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2). Id-data għal pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar li rċevew zolbetuximab hija limitata.

*Indeboliment tal-kliewi*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi ħafif (tneħħija
tal-kreatinina [CrCL, *creatinine clearance*] ≥ 60 sa < 90 mL/min) jew moderat (CrCL ≥ 30 sa < 60 mL/min). L-ebda rakkomandazzjoni tad-doża ma ġiet stabbilita f’pazjenti b’indeboliment
tal-kliewi sever (CrCL ≥ 15 sa < 30 mL/min) (ara sezzjoni 5.2).

*Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina totali [TB, *total bilirubin*] ≤ limitu ta’ fuq tan-normal [ULN *upper limit of normal*] u aspartate aminotransferase [AST] > ULN, jew TB > 1 sa 1.5 × ULN u kwalunkwe AST). Ma ġiet stabbilita
l-ebda rakkomandazzjoni tad-doża f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied moderat (TB > 1.5 sa 3 × ULN u kwalunkwe AST) jew sever (TB > 3 sa 10 × ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

M’hemm l-ebda użu rilevanti ta’ zolbetuximab fil-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta’ adenokarċinoma gastrika jew tal-ġunzjoni gastroesofagali.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Zolbetuximab huwa għall-użu għal ġol-vini. Id-doża rakkomandata tingħata permezz ta’ infużjoni
ġol-vini fuq perjodu minimu ta’ sagħtejn. Il-prodott mediċinali m’għandux jingħata bħala injezzjoni push jew bolus ġol-vini.

Jekk zolbetuximab u kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu jingħataw fl-istess jum, zolbetuximab għandu jingħata l-ewwel.

Biex tgħin tnaqqas reazzjonijiet avversi potenzjali, huwa rakkomandat li kull infużjoni tinbeda b’rata aktar bil-mod għal 30-60 minuta, u tiżdied gradwalment skont it-tolleranza matul l-infużjoni (ara Tabella 3).

Jekk il-ħin tal-infużjoni jaqbeż il-ħin tal-ħażna rakkomandat f’temperatura ambjentali (≤ 25 °C għal 8 sigħat mit-tmiem tal-preparazzjoni tas-soluzzjoni tal-infużjoni), il-borża tal-infużjoni għandha tintrema u għandha tiġi ppreparata borża tal-infużjoni ġdida biex tkompli l-infużjoni (ara sezzjoni 6.3 għal ħinijiet tal-ħażna rakkomandati).

**Tabella 3. Rati ta’ infużjoni rakkomandati għal kull infużjoni ta’ zolbetuximab**

| **Doża ta’ Zolbetuximab** | **Rata tal-infużjoni** |
| --- | --- |
| **L-ewwel 30-60 minuta** | **Ħin tal-infużjoni li fadalb** |
| Doża waħda qawwija tal-bidu (Ċiklu 1, Jum 1)a | 800 mg/m2 | 75 mg/m2/siegħa | 150-300 mg/m2/siegħa |
| Dożi ta’ manteniment | 600 mg/m2 kull 3 ġimgħat | 75 mg/m2/siegħa | 150-300 mg/m2/siegħa |
| Jew | jew | jew |
| 400 mg/m2 kull ġimagħtejn | 50 mg/m2/siegħa | 100-200 mg/m2/siegħa |

a. It-tul taċ-ċiklu ta’ zolbetuximab huwa ddeterminat abbażi tas-sinsla rispettiva tal-kimoterapija (ara sezzjoni 5.1).

b. Fin-nuqqas ta’ reazzjonijiet avversi wara 30-60 minuta, ir-rata tal-infużjoni tista’ tiżdied sakemm ittollerat.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata f’sezzjoni 6.1.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva, inklużi reazzjoni anafilattika u sensittività eċċessiva għall-mediċina, seħħew f’pazjenti ttrattati b’zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu waqt studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati waqt u wara l-infużjoni b’zolbetuximab (mill-anqas sagħtejn, jew aktar jekk klinikament indikat) għal reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva b’sintomi u sinjali li jissuġġerixxu ħafna anafilassi (urtikarja, sogħla ripetittiva, tħarħir u ssikkar fil-gerżuma/bidla fil-vuċi).

Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva għandhom jiġu mmaniġġati skont il-modifiki fid-doża kif rakkomandat fit-Tabella 2.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs*, infusion-related reactions*) seħħew waqt studji kliniċi b’zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati għal sinjali u sintomi ta’ reazzjonijiet relatati mal-infużjoni inklużi nawsja, rimettar, uġigħ addominali, tnixxija eċċessiva tal-bżieq, deni, skumdità fis-sider, tkexkix ta’ bard, uġigħ fid-dahar, sogħla, u pressjoni għolja. Dawn is-sinjali u s-sintomi huma ġeneralment riversibbli bl-interruzzjoni tal-infużjoni.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni għandhom jiġu mmaniġġati skont il-modifiki fid-doża kif rakkomandat fit-Tabella 2.

Nawsja u rimettar

Waqt studji kliniċi, nawsja u rimettar kienu l-aktar reazzjonijiet avversi gastrointestinali osservati b’mod frekwenti b’zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu (ara sezzjoni 4.8).

Biex tevita nawsja u rimettar, trattament minn qabel b’kombinazzjoni ta’ antiemetiċi huwa rakkomandat qabel kull infużjoni ta’ zolbetuximab (ara sezzjoni 4.2).

Waqt u wara l-infużjoni, il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati u mmaniġġati bl-użu tal-istandard
tal-kura, inklużi antiemetiċi jew sostituzzjoni ta’ fluwidu, kif indikat klinikament.

In-nawsja u r-rimettar għandhom jiġu mmaniġġati skont il-modifiki fid-doża kif rakkomandat fit-Tabella 2.

Miżuri ta’ mitigazzjoni qabel ma jinbeda t-trattament b’zolbetuximab

Qabel it-trattament b’zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu, dawk li jippreskrivu għandhom jevalwaw ir-riskju tal-pazjent individwali ta’ tossiċitajiet gastrointestinali. Huwa importanti li n-nawsja u r-rimettar ikunu mmaniġġati b’mod proattiv biex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta’ tnaqqis fl-esponiment għal zolbetuximab u/jew il-kimoterapija.

Biex tevita nawsja u rimettar, trattament minn qabel b’kombinazzjoni ta’ antiemetiċi huwa rakkomandat qabel kull infużjoni ta’ zolbetuximab. Waqt l-infużjoni, huwa importanti li l-pazjenti jiġu mmonitorjati mill-qrib u jiġu mmaniġġati t-tossiċitajiet gastrointestinali permezz ta’ interruzzjoni tal-infużjoni u/jew tnaqqis fir-rata tal-infużjoni biex jitnaqqas ir-riskju ta’ reazzjonijiet avversi severi jew it-twaqqif bikri tat-trattament. Waqt u wara l-infużjoni, il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati u mmaniġġati bl-użu tal-istandard tal-kura, inklużi antiemetiċi jew sostituzzjoni ta’ fluwidu, kif indikat klinikament.

Pazjenti esklużi minn studji kliniċi

Il-pazjenti kienu esklużi mill-istudji kliniċi jekk kellhom sindromu tal-iżbokk gastriku komplet jew parzjali, test pożittiv għall-infezzjoni tal-virus tal-immunodefiċjenza umana (HIV, *human immunodeficiency virus*) jew infezzjoni attiva magħrufa tal-epatite B jew Ċ, mard kardjovaskulari sinifikanti (eż., insuffiċjenza konġestiva tal-qalb skont Klassi III jew IV tan-New York Heart Association, storja ta’ arritmiji ventrikolari sinifikanti, intervall QTc > 450 msec għall-irġiel; > 470 msec għan-nisa) jew storja ta’ metastażijiet tas-sistema nervuża ċentrali.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 1.05 mg u 3.15 mg ta’ polysorbate 80 f’kull kunjett ta’100 mg u 300 mg, rispettivament. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi.

Dan il-prodott mediċinali ma fihx sodium, madankollu, sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni tintuża għad-dilwizzjoni ta’ zolbetuximab qabel l-għoti u dan għandu jitqies fil-kuntest tat-teħid tas-sodium ta’ kuljum tal-pazjent.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma sarux studji formali dwar l-interazzjoni farmakokinetika bejn mediċina u oħra b’zolbetuximab. Peress li zolbetuximab jitneħħa miċ-ċirkolazzjoni permezz ta’ kataboliżmu, mhumiex mistennija interazzjonijiet metaboliċi bejn mediċina u oħra.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Bħala miżura ta’ prekawzjoni, nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv ħalli jevitaw li joħorġu tqal waqt it-trattament.

Tqala

M’hemmx *data* dwar l-użu ta’ zolbetuximab f’nisa tqal. Ma ġewx osservati effetti avversi fi studju riproduttiv u ta’ żvilupp fuq l-annimali bl-għoti ġol-vini ta’ zolbetuximab lil ġrieden tqal waqt l-organoġenesi (ara sezzjoni 5.3). Zolbetuximab għandu jingħata biss lil mara tqila jekk il-benefiċċju jegħleb ir-riskju potenzjali.

Treddigħ

M’hemmx *data* dwar il-preżenza ta’ zolbetuximab fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, l-effetti fuq it-tarbija li qed tiġi mredda’, jew l-effetti fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Peress li huwa magħruf li l-antikorpi jistgħu jiġu eliminati fil-ћalib tas-sider tal-bniedem, u minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji fit-tarbija li qed tiġi mredda’, it-treddigħ mhux rakkomandat waqt it-trattament b’zolbetuximab.

Fertilità

Ma sarux studji biex jevalwaw l-effett ta’ zolbetuximab fuq il-fertilità. Għalhekk, l-effett ta’ zolbetuximab fuq il-fertilità maskili u femminili mhux magħruf.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Zolbetuximab m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni b’zolbetuximab kienu nawsja (77.2%), rimettar (66.9%), tnaqqis
fl-aptit (42%), newtropenija (30.7%), tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (28.4%), tnaqqis fil-piż (21.9%), deni (17.4), ipoalbuminemija (17.1%), edima periferika (13.9%), pressjoni għolja (9%), dispepsja (7.8%), tertir ta’ bard (5.2%), tnixxija eċċessiva tal-bżieq (3.8%), reazzjoni relatata mal-infużjoni (3.2%) u sensittività eċċessiva għall-mediċina (1.6%).

Reazzjonijiet avversi serji seħħew f’45% tal-pazjenti ttrattati b’zolbetuximab. L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu rimettar (6.8%), nawsja (4.9%) u tnaqqis fl-aptit (1.9%).

Għoxrin fil-mija tal-pazjenti waqqfu zolbetuximab b’mod permanenti minħabba reazzjonijiet avversi;
l-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għall-waqfien tad-doża kienu rimettar (3.8%) u nawsja (3.3%).

Reazzjonijiet avversi li wasslu għal interruzzjoni tad-doża ta’ zolbetuximab seħħew f’60.9%
tal-pazjenti; l-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal interruzzjoni tad-doża kienu rimettar (26.6%), nawsja (25.5%), newtropenija (9.8%), tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (5.9%), pressjoni għolja (3.2%), tertir ta’ bard (2.2%), reazzjoni relatata mal-infużjoni (1.6%) tnaqqis fl-aptit (1.6%) u dispepsja (1.1%).

Lista tabulata ta’ reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi ta’ reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq żewġ studji ta’ fażi 2 u żewġ studji ta’ fażi 3 f’631 pazjent li rċevew mill-anqas doża waħda ta’ zolbetuximab 800 mg/m2 bħala doża qawwija
tal-bidu segwita minn dożi ta’ manteniment ta’ 600 mg/m2 kull 3 ġimgħat flimkien ma’ kimoterapija
li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu. Il-pazjenti kienu esposti għal zolbetuximab għal tul medjan ta’ 174 jum (medda: 1 sa 1791 jum).

Reazzjonijiet avversi osservati waqt studji kliniċi huma elenkati f’din it-taqsima skont il-kategorija
tal-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti kif ġej: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (<1/10 000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F’kull grupp ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f’ordni ta’ serjetà dejjem tonqos.

**Tabella 4. Reazzjonijiet avversi**

| **Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA** | **Reazzjoni avversa** | **Kategorija tal-frekwenza** |
| --- | --- | --- |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | Newtropenija | Komuni ħafna |
| Tnaqqis fl-għadd ta’ newtrofili |
| Disturbi fis-sistema immunitarja | Sensittività eċċessiva għall-mediċina | Komuni |
| Reazzjoni anafilattika | Mhux komuni |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Ipoalbuminemija | Komuni ħafna |
| Tnaqqis fl-aptit |
| Disturbi vaskulari | Pressjoni għolja | Komuni |
| Disturbi gastrointestinali | Rimettar | Komuni ħafna |
| Nawsja |
| Dispepsja | Komuni |
| Tnixxija eċċessiva tal-bżieq |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Deni | Komuni ħafna |
| Edima periferika |
| Tertir ta’ bard | Komuni |
| Investigazzjonijiet | Tnaqqis fil-piż | Komuni ħafna |
| Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura | Reazzjoni relatata mal-infużjoni | Komuni |

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva*

Fl-analiżi tas-sigurtà integrata, ir-reazzjoni anafilattika ta’ kull grad u sensittività eċċessiva għall-mediċina seħħew b’zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu bi frekwenza ta’ 0.5% u 1.6%, rispettivament.

Reazzjoni anafilattika severa (Grad 3) u sensittività eċċessiva għall-mediċina seħħew b’zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu bi frekwenza ta’ 0.5% u 0.2%.

Reazzjoni anafilattika wasslet għal waqfien permanenti ta’ zolbetuximab f’0.3% tal-pazjenti. Interruzzjoni tad-doża ta’ zolbetuximab kienet esperjenzata minħabba sensittività eċċessiva għall-mediċina f’0.3% tal-pazjenti. Ir-rata tal-infużjoni tnaqqset għal zolbetuximab jew kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu f’0.2% tal-pazjenti minħabba sensittività eċċessiva għall-mediċina.

*Reazzjoni relatata mal-infużjoni*

Fl-analiżi tas-sigurtà integrata, seħħew IRRs tal-gradi kollha b’zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu bi frekwenza ta’ 3.2%.

IRR severa (Grad 3) seħħet f’0.5% tal-pazjenti ttrattati b’zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu.

IRR wasslet għal waqfien permanenti ta’ zolbetuximab f’0.5% tal-pazjenti, u interruzzjoni tad-doża f’1.6% tal-pazjenti. Ir-rata tal-infużjoni tnaqqset għal zolbetuximab jew kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu f’0.3% tal-pazjenti minħabba IRR.

*Nawsja u rimettar*

Fl-analiżi tas-sigurtà integrata, in-nawsja u r-rimettar ta’ kull grad seħħew b’zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu bi frekwenza ta’ 77.2% u 66.9%, rispettivament. Nawsja u rimettar seħħew aktar ta’ spiss matul l-ewwel ċiklu ta’ trattament iżda naqsu fl-inċidenza maċ-ċikli ta’ trattament sussegwenti. Iż-żmien medjan sal-bidu ta’ nawsja u rimettar kien ta’ jum għal kull wieħed b’zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu. It-tul medjan ta’ nawsja u rimettar kien ta’ 3 ijiem u jum wieħed, rispettivament, b’zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu.

Nawsja u rimettar severi (Grad 3) seħħew b’zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu bi frekwenza ta’ 11.6% u 13.6%.

Nawsja wasslet għal waqfien permanenti ta’ zolbetuximab f’3.3% tal-pazjenti, u interruzzjoni tad-doża f’25.5% tal-pazjenti. Nawsja wasslet għal waqfien permanenti ta’ zolbetuximab f’3.8% tal-pazjenti, u interruzzjoni tad-doża f’26.6% tal-pazjenti. Ir-rata tal-infużjoni tnaqqset għal zolbetuximab jew kimoterapija li fiha l-fluoropyrimidine u l-platinu f’9.7% tal-pazjenti minħabba nawsja u f’7.8% tal-pazjenti minħabba rimettar.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Ftemplate-form%2Fqrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx&wdOrigin=BROWSELINK).

**4.9 Doża eċċessiva**

F’każ ta’ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi monitorjat mill-qrib għal reazzjonijiet avversi, u għandu jingħata trattament ta’ appoġġ, kif xieraq.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi oħra, antikorpi monoklonali oħra u konjugati tal-mediċina tal-antikorpi, Kodiċi ATC: L01FX31.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Zolbetuximab huwa antikorp monoklonali kimeriku (IgG1 tal-ġrieden/bnedmin) dirett kontra l-molekula stretta tal-ġunzjoni CLDN18.2. *Data* mhux klinika tissuġġerixxi li zolbetuximab jeħel b’mod selettiv ma’ razza ta’ ċelluli trasfettati b’CLDN18.2 jew dawk li jesprimu CLDN18.2 b’mod endoġeniku. Zolbetuximab inaqqas iċ-ċelluli pożittivi għal CLDN18.2 permezz ta’ ċitotossiċità ċellulari dipendenti fuq l-antikorpi (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) u ċitotossiċità dipendenti fuq il-komplement (CDC, *complement-dependent cytotoxicity*). Intwera li l-prodotti mediċinali ċitotossiċi jżidu l-espressjoni ta’ CLDN18.2 fuq ċelluli tal-kanċer tal-bniedem u jtejbu l-attivitajiet ta’ ADCC u CDC indotti minn zolbetuximab.

Effetti farmakodinamiċi

Abbażi tal-analiżi tar-rispons u l-esponiment tal-effikaċja u s-sigurtà f’pazjenti b’adenokarċinoma lokalment avvanzata li ma tistax titneħħa kirurġikament jew metastatika negattiva għal HER2 gastrika jew tal-GEJ li t-tumuri tagħhom huma pożittivi għal CLDN18.2, m’hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti antiċipata fl-effikaċja jew fis-sigurtà bejn dożi ta’ zolbetuximab ta’ 800/400 mg/m2 kull ġimagħtejn u 800/600 mg/m2 kull 3 ġimgħat.

Immunoġeniċità

Abbażi tal-analiżi miġbura ta’ *data* minn żewġ studji ta’ fażi 3, l-inċidenza ġenerali tal-immunoġeniċità kienet ta’ 9.5% (46 minn 485 pazjent tat-total tal-pazjenti ttrattati b’zolbetuximab 800/600 mg/m² kull 3 ġimgħat flimkien ma’ mFOLFOX6/CAPOX kienu ttestjaw pożittivi għal antikorpi kontra l-mediċina [ADAs, *anti-drug antibodies*]). Minħabba l-okkorrenza baxxa ta’ ADAs,
l-effett ta’ dawn l-antikorpi fuq il-farmakokinetika, is-sigurtà u/jew l-effikaċja ta’ zolbetuximab mhux magħruf.

Effikaċja klinika u sigurtà

*Adenokarċinoma gastrika jew GEJ*

*SPOTLIGHT (8951-CL-0301) u GLOW (8951-CL-0302)*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija ġew evalwati f’żewġ studji ta’ fażi 3, double-blind, randomised, multiċentriċi li rreġistraw 1 072 pazjent li t-tumuri tagħhom kienu pożittivi għal CLDN18.2, negattivi għal HER2, b’adenokarċinoma gastrika jew tal-GEJ lokalment avvanzata li ma tistax titneħħa kirurġikament jew metastatika. Il-pożittività għal CLDN18.2 (definita bħala ≥ 75% taċ-ċelluli tat-tumur li juru tbajja’ ta’ CLDN18 tal-membrana moderati għal qawwija) ġiet iddeterminata permezz ta’ immunoistokimika fuq kampjuni ta’ tessut tat-tumur gastriku
jew tal-GEJ mill-pazjenti kollha bl-Assaġġ VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx magħmul f’laboratorju ċentrali.

Il-pazjenti ġew randomised 1:1 biex jirċievu jew zolbetuximab flimkien ma’ kimoterapija (n=283 fi SPOTLIGHT, n=254 fi GLOW) jew plaċebo flimkien ma’ kimoterapija (n=282 fi SPOTLIGHT, n=253 fi GLOW). Zolbetuximab ingħata fil-vini f’doża qawwija tal-bidu ta’ 800 mg/m2 (Jum 1 taċ-ċiklu 1) segwit minn dożi ta’ manteniment ta’ 600 mg/m2 kull 3 ġimgħat flimkien ma’ mFOLFOX6 (oxaliplatin, folinic acid u fluorouracil), jew CAPOX (oxaliplatin u capecitabine).

Pazjenti fl-istudju SPOTLIGHT irċevew bejn 1–12-il trattament ta’ mFOLFOX6 [oxaliplatin 85 mg/m2, folinic acid (leucovorin jew ekwivalenti lokali) 400 mg/m2, fluorouracil 400 mg/m2 mogħti bħala bolus u fluorouracil 2 400 mg/m2 infużjoni kontinwa] mogħtija fil-Jiem 1, 15 u 29 ta’ ċiklu ta’ 42 jum. Wara 12-il trattament, il-pazjenti tħallew ikomplu t-trattament b’zolbetuximab, 5-fluorouracil u folinic acid (leucovorin jew ekwivalenti lokali) skont id-diskrezzjoni tal-investigatur, sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Pazjenti fl-istudju GLOW irċevew bejn 1–8 trattamenti ta’ CAPOX mogħtija fil-Jum 1 (oxaliplatin 130 mg/m2) u fil-Jiem 1 sa 14 (capecitabine 1 000 mg/m2) ta’ ċiklu ta’ 21 jum. Wara 8 trattamenti ta’ oxaliplatin, il-pazjenti tħallew ikomplu t-trattament ta’ zolbetuximab u capecitabine skont id-diskrezzjoni tal-investigatur, sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu ġeneralment simili bejn l-istudji, ħlief għall-proporzjon ta’ pazjenti Asjatiċi kontra pazjenti mhux Asjatiċi f’kull studju.

Fl-istudju SPOTLIGHT, l-età medjana kienet 61 sena (medda: 20 sa 86); 62% kienu rġiel, 53% kienu Kawkasi, 38% kienu Asjatiċi; 31% kienu mill-Asja u 69% ma kinux mill-Asja. Il-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni tal-linja bażi tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ta’ 0 (43%) jew 1 (57%). Il-pazjenti kellhom erja tas-superfiċje tal-ġisem medja ta’ 1.7 m2 (medda: 1.1 sa 2.5). Iż-żmien medjan mid-dijanjożi kien 56 jum (medda: 2 sa 5 366); 36% tat-tipi ta’ tumur kienu mifruxa, 24% kienu intestinali; 76% kellhom adenokarċinoma gastrika, 24% kellhom adenokarċinoma tal-GEJ; 16% kellhom mard lokalment avvanzat u 84% kellhom mard metastatiku.

Fl-istudju GLOW, l-età medjana kienet 60 sena (medda: 21 sa 83); 62% kienu rġiel, 37% kienu Kawkasi, 63% kienu Asjatiċi; 62% kienu mill-Asja u 38% ma kinux mill-Asja. Il-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi ta’ 0 (43%) jew 1 (57%). Il-pazjenti kellhom erja tas-superfiċje tal-ġisem medja ta’ 1.7 m2 (medda: 1.1 sa 2.3). Iż-żmien medjan mid-dijanjożi kien 44 jum (medda: 2 sa 6 010); 37% tat-tipi ta’ tumur kienu mifruxa, 15% kienu intestinali; 84% kellhom adenokarċinoma gastrika, 16% kellhom adenokarċinoma tal-GEJ; 12% kellhom mard lokalment avvanzat u 88% kellhom mard metastatiku.

Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) kif ivvalutata skont RECIST v1.1 minn kumitat ta’ rieżami indipendenti (IRC, *independent review committee*). Ir-riżultat sekondarju ewlieni tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali (OS, overall survival). Riżultati sekondarji oħra ta’ effikaċja kienu r-rata ta’ rispons oġġettiv (ORR, objective response rate) u t-tul tar-rispons (DOR, duration of response) kif evalwati skont RECIST v1.1 mill-IRC.

Fl-analiżi primarja (PFS finali u OS interim), l-istudju SPOTLIGHT wera benefiċċju statistikament sinifikanti fil-PFS (kif evalwat mill-IRC) u OS għal pazjenti li rċevew zolbetuximab flimkien ma’ mFOLFOX6 meta mqabbla ma’ pazjenti li rċevew plaċebo flimkien ma’ trattament mFOLFOX6. Il-PFS HR kien 0.751 (95% CI: 0.598, 0.942; P fuq naħa waħda = 0.0066) u l-OS HR kien 0.750 (95% CI: 0.601, 0.936, P fuq naħa waħda = 0.0053).

L-analiżi aġġornata għall-PFS u l-analiżi finali għall-OS għal SPOTLIGHT huma ppreżentati fit-tabella 5 u Figuri 1‑2 juru l-kurvi Kaplan‑Meier.

Fl-analiżi primarja (PFS finali u OS interim), l-istudju GLOW wera benefiċċju statistikament sinifikanti fil-PFS (kif evalwat mill-IRC) u OS għal pazjenti li rċevew zolbetuximab flimkien ma’ CAPOX meta mqabbla ma’ pazjenti li rċevew plaċebo flimkien ma’ trattament CAPOX. Il-PFS HR kien 0.687 (95% CI: 0.544, 0.866; P fuq naħa waħda = 0.0007) u l-OS HR kien 0.771 (95% CI: 0.615, 0.965; P fuq naħa waħda = 0.0118).

L-analiżi aġġornata għall-PFS u l-analiżi finali għall-OS għal GLOW huma ppreżentati fit-tabella 5 u Figuri 3-4 juru l-kurvi Kaplan-Meier.

**Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja f’SPOTLIGHT u GLOW**

| **Punt aħħari** | **SPOTLIGHTa** | **GLOWb** |
| --- | --- | --- |
| **Zolbetuximab****flimkien ma’ mFOLFOX6****n=283** | **Plaċebo****flimkien ma’ mFOLFOX6****n=282** | **Zolbetuximab****flimkien ma’ CAPOX****n=254** | **Plaċebo****flimkien ma’****CAPOX****n=253** |
| **Sopravivenza mingħajr progressjoni** |
| Numru (%) ta’ pazjenti b’avvenimenti | 159 (56.2) | 187 (66.3) | 153 (60.2) | 182 (71.9) |
| Medjan f’xhur (95% CI)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) |
| Proporzjon ta’ periklu (95% CI)d, e | 0.734 (0.591, 0.910) | 0.689 (0.552, 0.860) |
| **Sopravivenza globali** |
| Numru (%) ta’ pazjenti b’avvenimenti | 197 (69.6) | 217 (77.0) | 180 (70.9) | 207 (81.8) |
| Medjan f’xhur (95% CI)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) |
| Proporzjon ta’ periklu (95% CI)d, e | 0.784 (0.644, 0.954) | 0.763 (0.622, 0.936) |
| **Rata ta’ rispons oġġettiv (ORR – *Objective response rate*), Tul tar-rispons (DOR – *Duration of response*)** |
| ORR (%) (95% CI)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 Medjan f’xhur (95% CI)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) |
| 1. L-aħħar ġbir tad-*data* għal SPOTLIGHT: 08-Settembru-2023, tul mejdan ta’ segwitu tal-fergħa ta’ zolbetuximab flimkien ma’ mFOLFOX6 kien ta’ 18.0 il-xahar.
2. L-aħħar ġbir tad-*data* għal GLOW: 12-Jannar-2024, tul mejdan ta’ segwitu tal-fergħa ta’ zolbetuximab flimkien ma’ CAPOX kien ta’ 20.6 xhur
3. Ibbażat fuq stima ta’ Kaplan-Meier.
4. Il-fatturi ta’ stratifikazzjoni kienu r-reġjun, in-numru ta’ siti metastatiċi, gastrektomija minn qabel minn teknoloġija ta’ rispons interattiv u l-ID tal-istudju (SPOTLIGHT/GLOW).
5. Ibbażat fuq il-mudell ta’ perikli proporzjonali ta’ Cox bit-trattament, ir-reġjun, in-numru ta’ organi b’siti metastatiċi, gastrektomija minn qabel bħala l-varjabbli ta’ spjegazzjoni u l-ID tal-istudju (SPOTLIGHT/GLOW).
6. Ibbażat fuq valutazzjoni mill-IRC u risponsi mhux ikkonfermati.
 |

Analiżi tal-effikaċja miġbura ta’ SPOTLIGHT u GLOW tal-OS finali u l-PFS aġġornat irriżultat f’PFS medjan (kif evalwat mill-IRC) ta’ 9.2 xhur (95% CI: 8.4, 10.4) għal zolbetuximab flimkien ma’ mFOLFOX6/CAPOX imqabbla ma’ 8.2 xhur (95% CI: 7.6, 8.4) għal plaċebo flimkien ma’ mFOLFOX6/CAPOX [HR 0.712, 95% CI: 0.610, 0.831] u OS medjana għal zolbetuximab flimkien ma’ mFOLFOX6/CAPOX ta’ 16.4 xahar (95% CI: 15.0, 17.9) imqabbla ma’ 13.7 xhur (95% CI: 12.3, 15.3) għal plaċebo flimkien ma’ mFOLFOX6/CAPOX [HR 0.774, 95% CI: 0.672, 0.892].

**Figura 1. Plott Kaplan Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni, SPOTLIGHT**

Probabbiltà ta’Sopravivenza Mingħajr Progressjoni

****

Plaċebo + mFOLFOX6

Zolbetuximab + mFOLFOX6

Plaċebo + mFOLFOX6

N f’riskju

Zolbetuximab + mFOLFOX6

Tul tas-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (Xhur)

**Figura 2. Plott ta’ Kaplan Meier tas-sopravivenza globali, SPOTLIGHT**

****

Zolbetuximab + mFOLFOX6

N f’riskju

Probabbiltà ta’Sopravivenza Globali

Tul tas-Sopravivenza Globali (Xhur)

Zolbetuximab + mFOLFOX6

Plaċebo + mFOLFX6

Zolbetuximab + mFOLFOX6

Plaċebo + mFOLFOX6

N f’riskju

Plaċebo + mFOLFOX6

Plaċebo + mFOLFOX6

Zolbetuximab + mFOLFOX6

Tul tas-Sopravivenza Globali (Xhur)

**Figura 3. Plott ta’ Kaplan Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni, GLOW**

****

Tul tas-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (Xhur)

Probabbiltà ta’Sopravivenza Mingħajr Progressjoni

Zolbetuximab + CAPOX

Plaċebo + CAPOX

Zolbetuximab + CAPOX

Plaċebo + CAPOX

N f’riskju

**Figura 4. Plott ta’ Kaplan Meier tas-sopravivenza globali, GLOW**

****

Tul tas-Sopravivenza Globali (Xhur)

Probabbiltà ta’Sopravivenza Globali

Zolbetuximab + CAPOX

Plaċebo + CAPOX

Zolbetuximab + CAPOX

Plaċebo + CAPOX

N f’riskju

Analiżijiet esploratorji tas-sottogrupp tal-effikaċja għal SPOTLIGHT u GLOW urew differenza fil-PFS u l-OS għall-individwi Kawkasi mqabbla ma’ dawk Asjatiċi.

Għal SPOTLIGHT, f’pazjenti Kawkasi dan irriżulta f’PFS (kif evalwat mill-IRC) b’HR ta’ 0.872 [95% CI: 0.653, 1.164] u OS HR ta’ 0.940 [95% CI: 0.718, 1.231] għal zolbetuximab flimkien ma’ mFOLFOX6 imqabbel ma’ plaċebo ma’ mFOLFOX6. F’pazjenti Asjatiċi, dan irriżulta f’PFS (kif evalwat mill-IRC) b’HR ta’ 0.526 [95% CI: 0.354, 0.781] u OS HR ta’ 0.636 [95% CI: 0.450, 0.899] għal zolbetuximab flimkien ma’ mFOLFOX6 imqabbel ma’ plaċebo ma’ mFOLFOX6. Għal GLOW, f’pazjenti Kawkasi dan irriżulta f’PFS (kif evalwat mill-IRC) b’HR ta’ 0.891 [95% CI: 0.622, 1.276] u OS HR ta’ 0.805 [95% CI: 0.579, 1.120] għal zolbetuximab flimkien ma’ CPOX imqabbel ma’ plaċebo ma’ CPOX. F’pazjenti Asjatiċi, dan irriżulta f’PFS (kif evalwat mill-IRC) b’HR ta’ 0.616 [95% CI: 0.467, 0.813] u OS HR ta’ 0.710 [95% CI: 0.549, 0.917] għal zolbetuximab flimkien ma’ CAPOX imqabbel ma’ plaċebo ma’ CAPOX.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b’zolbetuximab f’kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-adenokarċinoma gastrika jew tal-GEJ (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Wara l-għoti ġol-vini, zolbetuximab wera farmakokinetika proporzjonata mad-doża f’dożi li jvarjaw minn 33 mg/m2 sa 1 000 mg/m2. Meta ngħata f’800/600 mg/m2 kull 3 ġimgħat, l-istat fiss inkiseb f’24 ġimgħa b’medja (SD) tas-Cmax u tal-AUCtau ta’ 453 (82) µg/mL u 4 125 (1169) jum•µg/mL, rispettivament, abbażi ta’ analiżi bbażata fuq il-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Meta jingħata fi 800/400 mg/m2 kull ġimagħtejn, l-istat fiss huwa mistenni li jinkiseb fi 22 ġimgħa b’medja (SD) tas-Cmax u tal-AUCtau ta’ 359 (68) µg/mL u 2 758 (779) jum•µg/mL, rispettivament, abbażi ta’ analiżi bbażata fuq il-farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Distribuzzjoni

Il-volum medju ta’ distribuzzjoni fi stat fiss stmat ta’ zolbetuximab kien ta’ 5.5 L.

Bijotrasformazzjoni

Zolbetuximab huwa mistenni li jiġi katabolizzat f’peptidi żgħar u aċidi amminiċi.

Eliminazzjoni

It-tneħħija (CL, *clearance*) ta’ zolbetuximab naqset maż-żmien, bi tnaqqis massimu mill-valuri tal-linja bażi ta’ 57.6% li jirriżulta fi tneħħija fi stat fiss (CLss, steady-state clearance) medja tal-popolazzjoni ta’ 0.0117 L/h. Il-half-life ta’ zolbetuximab varjat minn 7.6 sa 15.2 jum waqt it-trattament.

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-età [medda: 22 sa 83 sena; 32.2% (230/714) kellhom > 65 sena, 5.0% (36/714) kellhom > 75 sena] ma kellhiex effett klinikament sinifikanti fuq
il-farmakokinetika ta’ zolbetuximab.

*Razza u sess*

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma ġiet identifikata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta’ zolbetuximab ibbażati fuq is-sess [62.3% irġiel, 37.7% nisa] jew razza [50.1% Kawkasi, 42.2% Asjatiċi, 4.2% Nieqsa, 2.7% Oħrajn, u 0.8% Suwed].

*Indeboliment tal-kliewi*

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta’ *data* minn studji kliniċi f’pazjenti b’adenokarċinoma gastrika jew tal-GEJ, ma ġiet identifikata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta’ zolbetuximab f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi ħafif (CrCL ≥ 60 sa < 90 mL/min; n=298) għal moderat (CrCL ≥ 30 sa <60 mL/min; n=109) ibbażat fuq CrCL stmata bil-formula Cockcroft-Gault. Zolbetuximab ġie evalwat biss f’numru limitat ta’ pazjenti b’indeboliment tal-kliewi sever (CrCL ≥ 15 sa <30 mL/min; n=1). L-effett ta’ indeboliment tal-kliewi sever fuq
il-farmakokinetika ta’ zolbetuximab mhux magħruf.

*Indeboliment tal-fwied*

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta’ *data* minn studji kliniċi f’pazjenti b’adenokarċinoma gastrika jew tal-GEJ, ma ġiet identifikata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta’ zolbetuximab f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif kif imkejjel bit-TB u l-AST (TB ≤ ULN u AST > ULN, jew TB > 1 sa 1.5 × ULN u kwalunkwe AST n=108); Zolbetuximab ġie evalwat biss f’numru limitat ta’ pazjenti b’indeboliment moderat tal-fwied (TB > 1.5 sa 3 × ULN u kwalunkwe AST; n=4) u ma ġiex evalwat f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied sever (TB > 3 sa 10 × ULN u kwalunkwe AST). L-effett ta’ indeboliment tal-fwied moderat jew sever fuq il-farmakokinetika ta’ zolbetuximab mhux magħruf.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma saru l-ebda studji fl-annimali biex jevalwaw il-karċinoġeniċità jew il-mutaġeniċità.

L-ebda tossiċità jew effett avvers ieħor relatat ma’ zolbetuximab fuq is-sistemi kardjovaskulari, respiratorji jew nervużi ċentrali ma ġewx osservati fi ġrieden li ngħataw zolbetuximab għal 13-il ġimgħa f’esponimenti sistemiċi sa 7.0 darbiet tal-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta’ 600 mg/m2 (ibbażat fuq AUC) jew f’xadini cynomolgus li ngħataw zolbetuximab għal 4 ġimgħat f’esponimenti sistemiċi sa 6.1 darbiet tal-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta’ 600 mg/m2 (ibbażat fuq AUC).

Fi studju dwar it-tossiċità tal-iżvilupp embrijofetali, fejn zolbetuximab ingħata lil ġrieden tqal matul il-perjodu ta’ organoġenesi f’esponimenti sistemiċi sa madwar 6.2 darbiet tal-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta’ 600 mg/m2 (ibbażat fuq l-AUC), zolbetuximab qasam il-barriera plaċentali. Il-konċentrazzjoni li tirriżulta ta’ zolbetuximab fis-serum tal-fetu f’Jum 18 tat-tqala kienet ogħla minn dik fis-serum tal-omm f’Jum 16 tat-tqala. Zolbetuximab ma rriżulta f’ebda anormalitajiet esterni jew vixxri tal-fetu (malformazzjonijiet jew varjazzjonijiet).

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Arginine

Phosphoric acid (E 338)

Sucrose

Polysorbate 80 (E 433)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta’ studji ta’ kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunjett mhux miftuħ

4 snin.

Soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett

Il-kunjetti rikostitwiti jistgħu jinħażnu f’temperatura ambjentali (≤ 25 °C) sa 6 sigħat. Tiffriżahomx u tesponihomx għad-dawl tax-xemx dirett. Armi l-kunjetti mhux użati b’soluzzjoni wara li jgħaddi l-ħin tal-ħażna rakkomandat.

Soluzzjoni dilwita fil-borża tal-infużjoni

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni dilwita fil-borża għandha tingħata immedjatament. Jekk ma tingħatax immedjatament, il-borża tal-infużjoni ppreparata għandha tinħażen:

* fi friġġ (2 °C sa 8 °C) għal mhux aktar minn 24 siegħa, inkluż il-ħin tal-infużjoni, mit-tmiem tal-preparazzjoni tal-borża tal-infużjoni. Tagħmilhiex fil-friża.
* f’temperatura ambjentali (≤ 25 °C) għal mhux aktar minn 8 sigħat, inkluż il-ħin tal-infużjoni, minn meta l-borża tal-infużjoni ppreparata titneħħa mill-friġġ.

Tesponihiex għad-dawl tax-xemx dirett. Armi l-boroż tal-infużjoni lesti mhux użati li jkunu qabżu l-ħin tal-ħażna rakkomandat.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 ºC – 8 ºC).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta’ ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Kunjett ta’ Vyloy 100 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I ta’ 20 mL b’karatteristika Ewropea blow-back, tapp griż tal-gomma tal-bromobutyl b’rita tal-ethylene tetrafluoroethylene, u siġill tal-aluminju b’għatu aħdar.

Kunjett ta’ Vyloy 300 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I ta’ 50 mL b’karatteristika Ewropea blow-back, tapp griż tal-gomma tal-bromobutyl b’rita tal-ethylene tetrafluoroethylene, u siġill tal-aluminju b’għatu vjola.

Daqsijiet tal-pakkett 100 mg: kartuna waħda li fiha 1 jew 3 kunjetti.

Daqs tal-pakkett 300 mg; kartuna waħda li fiha kunjett wieħed.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-għoti

*Rikostituzzjoni f’kunjett b’doża waħda*

* Segwi l-proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi kif suppost ta’ prodotti mediċinali kontra l-kanċer.
* Uża teknika asettika xierqa għar-rikostituzzjoni u l-preparazzjoni tas-soluzzjonijiet.
* Ikkalkula d-doża rakkomandata abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent biex tiddetermina n-numru ta’ kunjetti meħtieġa.
* Irrikostitwixxi kull kunjett kif ġej. Jekk possibbli, idderieġi n-nixxiegħa ta’ ilma sterili għall-injezzjonijiet (SWFI) tul il-ġnub tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab lajofiliżżat:

a. Kunjett ta’ 100 mg: Żid bil-mod 5 mL ta’ SWFI, li jirriżulta f’20 mg/mL ta’ zolbetuximab.

b. Kunjett ta’ 300 mg: Żid bil-mod 15-il mL ta’ SWFI, li jirriżulta f’20 mg/mL ta’ zolbetuximab.

* Dawwar kull kunjett bil-mod sakemm il-kontenut jinħall kompletament. Ħalli l-kunjett(i) rikostitwit(i) joqgħod(joqogħdu). Spezzjona s-soluzzjoni viżwalment sakemm il-bżieżaq ikunu telqu. Tħawwadx il-kunjett.
* Spezzjona s-soluzzjoni viżwalment għal materja partikolata u telf ta’ kulur. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun minn ċara sa kemxejn opalexxenti, minn bla kulur sa kemxejn safra u ħielsa minn partikoli viżibbli. Armi kwalunkwe kunjett li fih partikoli viżibbli jew telf ta’ kulur.
* Abbażi tal-ammont ikkalkulat tad-doża, is-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett(i) għandha tiġi miżjuda mal-borża tal-infużjoni immedjatament. Dan il-prodott ma fihx preservattiv. Jekk ma jintużax immedjatament, irreferi għal sezzjoni 6.3 għall-ħażna ta’ kunjetti rikostitwiti.

*Dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni*

* Iġbed l-ammont ikkalkulat tad-doża tas-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett(i) u ttrasferixxih lejn borża tal-infużjoni.
* Iddilwixxi b’soluzzjoni għall-infużjoni ta’ sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Id-daqs tal-borża tal-infużjoni għandu jippermetti biżżejjed dilwent biex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta’ 2 mg/mL zolbetuximab.

Is-soluzzjoni tad-dożaġġ dilwita ta’ zolbetuximab hija kompatibbli ma’ boroż ta’ infużjoni fil-vini magħmula minn polyethylene (PE), polypropylene (PP), polyvinyl chloride (PVC) bi plasticizer [Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) jew trioctyl trimellitate (TOTM)], kopolimeru ethylene propylene, kopolimeru ethylene-vinyl acetate (EVA), PP u kopolimeru styrene-ethylene-butylene-styrene, jew ħġieġ (flixkun għall-użu tal-għoti), u tubi tal-infużjoni magħmulin minn PE, polyurethane (PU), PVC bi plasticizer [DEHP, TOTM jew Di(2-ethylhexyl) terephthalate], polybutadiene (PB), jew PP modifikat b’elastomer b’membrani tal-filtri tal-pajp tad-dripp (daqs tal-pori ta’ 0.2 μm) komposti minn polyethersulfone (PES) jew polysulfone.

* Ħallat is-soluzzjoni dilwita b’inverżjoni ġentili. Tħawwadx il-borża.
* Spezzjona l-borża tal-infużjoni viżwalment għal xi materja partikolata qabel l-użu. Is-soluzzjoni dilwita għandha tkun ħielsa minn partikoli viżibbli. Tużax il-borża tal-infużjoni jekk tiġi osservata materja partikolata.
* Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jibqa’ fil-kunjetti b’doża waħda.

*Għoti*

* Tagħtix prodotti mediċinali oħra permezz tal-istess pajp tad-dripp tal-infużjoni.
* Agħti l-infużjoni immedjatament fuq perjodu minimu ta’ sagħtejn permezz ta’ pajp tad-dripp fil-vini. Tagħtix bħala push jew bolus fil-vini.

Ma ġiet osservata l-ebda inkompatibbiltà ma’ apparat tat-trasferiment ta’ sistema magħluqa magħmul minn PP, PE, azzar inossidabbli, silikon (gomma/żejt/reżina), polyisoprene, PVC jew bi plasticizer [TOTM], kopolimeru acrylonitrile‑butadiene-styrene (ABS), kopolimeru methyl methacrylate-ABS, elastomer termoplastiku, polytetrafluoroethylene, polycarbonate, PES, kopolimeru akriliku, polybutylene terephthalate, PB, jew kopolimeru EVA.

Ma ġiet osservata l-ebda inkompatibbiltà mal-port ċentrali magħmul mill-gomma tas-silikon, minn liga tat-titanju jew mill-PVC bi plasticizer [TOTM].

* Huwa rrakkomandat li jintużaw filtri tal-pajp tad-dripp (daqs tal-pori ta’ 0.2 μm bil-materjali elenkati hawn fuq) waqt l-għoti.
* Jekk ma jingħatax immedjatament, irreferi għal sezzjoni 6.3 għall-ħażna tal-borża tal-infużjoni ppreparata.

*Rimi*

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

L-Olanda

**8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

EU/1/24/1856/003

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta’ Settembru 2024

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/en/homepage).

**ANNESS II**

**A. Manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva u manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Patheon Biologics LLC

4766 LaGuardia Drive,

Saint Louis, Missouri (MO) 63134-3116

L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Astellas Ireland Co. Limited

Killorglin Co. Kerry

V93 FC86

L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA
U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi
tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u
l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2
tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**kartuna ta’ barra**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vyloy 100 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

zolbetuximab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kunjett tat-trab fih 100 mg zolbetuximab.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL tas-soluzzjoni fiha 20 mg ta’ zolbetuximab.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih arginine, phosphoric acid (E 338), sucrose, u polysorbate 80 (E 433).

Ara l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wieħed

3 kunjetti

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

Tħawwadx.

Għal użu ta’ darba biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vyloy 100 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

zolbetuximab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kunjett fih 100 mg zolbetuximab.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL fih 20 mg ta’ zolbetuximab.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih arginine, E 338, sucrose, u E 433.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

Tħawwadx.

Għal użu ta’ darba biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

L-Olanda

**12. NUMRUI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU- BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**kartuna ta’ barra**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vyloy 300 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

zolbetuximab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kunjett tat-trab fih 300 mg zolbetuximab.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL tas-soluzzjoni fiha 20 mg ta’ zolbetuximab.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih arginine, phosphoric acid (E 338), sucrose, u polysorbate 80 (E 433).

Ara l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wieħed

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

Tħawwadx.

Għal użu ta’ darba biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

L-Olanda

**12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1856/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vyloy 300 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

zolbetuximab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kunjett fih 300 mg zolbetuximab.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL fih 20 mg ta’ zolbetuximab.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih arginine, E 338, sucrose, u E 433.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

Tħawwadx.

Għal użu ta’ darba biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

L-Olanda

**12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1856/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU- BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Vyloy 100 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**

**Vyloy 300 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**

Zolbetuximab

Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista’ tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista’ jkollok. Ara t-tmiem ta’ sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Vyloy u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Vyloy

3. Kif jingħata Vyloy

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Vyloy

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Vyloy u gћalxiex jintuża**

Vyloy fih is-sustanza attiva zolbetuximab, li hija antikorp monoklonali li jista’ jagħraf u jeħel ma’ ċerti ċelluli tal-kanċer. Billi teħel ma’ dawn iċ-ċelluli tal-kanċer, il-mediċina tikkawża li s-sistema immunitarja tattakkahom u toqtolhom.

Din il-mediċina tintuża biex tittratta adulti b’kanċer tal-istonku (gastriku) jew tal-ġunzjoni gastroesofagali. Il-ġunzjoni gastroesofagali hija l-post fejn l-esofagu (il-gerżuma tal-ikel) jingħaqad mal-istonku.

Din il-mediċina tingħata lil pazjenti li t-tumuri tagħhom huma pożittivi għall-proteina *Claudin18.2 (CLDN18.2)* (jiġifieri l-proteina hija magħmula fiċ-ċelluli), u negattivi għall-proteina tar-“Riċettur
tal-fattur tat-tkabbir tal-epidermi tal-bniedem 2 (HER2, *Human epidermal growth factor receptor 2*)” (jiġifieri l-proteina jew mhijiex prodotta jew hija prodotta f’ammonti żgħar). Tingħata lil pazjenti li
l-kanċer gastriku jew tal-ġunzjoni gastroesofagali tagħhom ma jistax jitneħħa permezz ta’ kirurġija jew infirex lejn partijiet oħra tal-ġisem.

Din il-mediċina tingħata flimkien ma’ mediċini oħra kontra l-kanċer li fihom fluoropyrimidine
u/jew platinu. Huwa importanti li taqra wkoll il-fuljetti ta’ tagħrif għal dawn il-mediċini l-oħra.
Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

**2.** **X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Vyloy**

**M’għandekx tingħata Vyloy**

* jekk inti allerġiku għal zolbetuximab jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla
fis-sezzjoni 6).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata din il-mediċina peress li tista’ tikkawża:

* **Reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva)**, **inkluż anafilassi.** Reazzjonijiet allerġiċi
serji jistgħu jseħħu waqt jew wara li tirċievi l-infużjoni tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek jew ikseb għajnuna medika minnufih jekk għandek xi wieħed mis-sintomi li ġejjin ta’ reazzjoni allerġika serja:
* ħakk, żoni roża jew ħomor tal-ġilda minfuħin (ħorriqija),
* sogħla li ma titlaqx,
* problemi bin-nifs bħal tħarħir, jew
* tagħfis fil-griżmejn/bidla fil-vuċi.
* **Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.** Reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni (dripp) jistgħu jseħħu waqt jew wara li tirċievi l-infużjoni tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek jew ikseb għajnuna medika minnufih jekk għandek xi wieħed mis-sintomi li ġejjin ta’ reazzjoni relatata mal-infużjoni:
* dardir (tħossok ma tiflaħx),
* rimettar (taqla’),
* uġigħ fl-istonku,
* żieda fil-bżieq (tnixxija eċċessiva tal-bżieq),
* deni,
* skumdità fis-sider,
* tertir ta’ bard jew rogħda,
* uġigħ fid-dahar,
* sogħla, jew
* pressjoni għolja tad-demm (ipertensjoni).
* **Dardir u rimettar.** Għid lit-tabib tiegħek jekk tħossok trid tirremetti qabel ma tinbeda l-infużjoni. Id-dardir u r-rimettar huma komuni ħafna waqt it-trattament u xi kultant jistgħu jkunu severi. It-tabib tiegħek jista’ jagħtik mediċina oħra qabel kull infużjoni biex tgħin ittaffi d-dardir u r-rimettar.

**Għid lit-tabib tiegħek** **immedjatament** jekk għandek xi wieħed minn dawn is-sinjali jew sintomi jew jekk imorru għall-agħar. It-tabib tiegħek jista’:

* jagħtik mediċini oħra sabiex tnaqqas is-sintomi tiegħek jew tevita kumplikazzjonijiet,
* inaqqas ir-rata tal-infużjoni, jew
* iwaqqaf it-trattament tiegħek għal perjodu ta’ żmien jew għalkollox.

**Tfal u adolexxenti**

M’hemm l-ebda użu rilevanti ta’ Vyloy fit-tfal u l-adolexxenti, għax ma ġiex studjat f’dan il-grupp ta’ età għat-trattament ta’ kanċer tal-istonku (gastriku) jew tal-ġunzjoni gastroesofagali.

**Mediċini oħra u Vyloy**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

**Tqala**

Vyloy m’għandux jintuża jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomandahx speċifikament. Mhux magħruf jekk din il-mediċina hix se tagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek fil-ġuf. Jekk inti tqila, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

**Treddigħ**

It-treddigħ mhux rakkomandat waqt it-trattament b’Vyloy. Mhux magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tas-sider tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda’ jew qed tippjana li tredda’.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Vyloy x’aktarx mhux se jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq u tħaddem magni.

**Vyloy fih polysorbate 80**

Din il-mediċina fiha 1.05 mg u 3.15 mg ta’ polysorbate 80 f’kull doża ta’100 mg u 300 mg ta’ Vyloy, rispettivament. Il-polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji magħrufa.

**L-infużjoni ta’ Vyloy fiha s-sodium**

Din il-mediċina ma fihiex sodium, madankollu, tintuża soluzzjoni bil-melħ għad-dilwizzjoni ta’ dan il-prodott qabel l-infużjoni. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qiegħed fuq dieta b’livell baxx ta’ melħ.

**3. Kif Jingħata Vyloy**

Inti se tirċievi Vyloy fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta’ tabib b’esperjenza fit-trattament tal-kanċer. Din il-mediċina se tingħatalek permezz ta’ infużjoni fil-vini (dripp) ġol-vina tiegħek fuq perjodu ta’ mill-anqas sagħtejn.

**Kemm se tirċievi Vyloy**

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm se tirċievi minn din il-mediċina. Normalment tirċievi din il-mediċina kull ġimagħtejn jew 3 ġimgħat skont il-mediċini l-oħra kontra l-kanċer magħżula mit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm għandek bżonn trattamenti.

**Jekk taqbeż doża ta’ Vyloy**

Huwa importanti ħafna li ma taqbiżx doża ta’ din il-mediċina. Jekk taqbeż appuntament, ċempel lit-tabib tiegħek biex jerġa’ jiskeda l-appuntament tiegħek kemm jista’ jkun malajr.

**Jekk twaqqaf it-trattament b’Vyloy**

**Twaqqafx** it-trattament b’din il-mediċina sakemm ma ddiskutejtx dan mat-tabib tiegħek. Il-waqfien tat-trattament tiegħek jista’ jwaqqaf l-effett tal-mediċina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Xi effetti sekondarji possibbli jistgħu jkunu serji:**

* **Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva (allerġiċi) (inklużi sensittività eċċessiva u reazzjoni anafilattika) – komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)**.** Għid lit-tabib tiegħek jew ikseb għajnuna medika minnufih jekk għandek xi wieħed minn dawn is-sintomi ta’ reazzjoni allerġika serja: ħakk, żoni roża jew ħomor tal-ġilda minfuħin (ħorriqija), sogħla li ma titlaqx, problemi tan-nifs bħal tħarħir, jew tagħfis fil-griżmejn/bidla fil-vuċi.
* **Reazzjoni relatata mal-infużjoni – komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10**).** Għid lit-tabib tiegħek jew ikseb għajnuna medika minnufih jekk għandek xi wieħed minn dawn is-sintomi ta’ reazzjoni relatata mal-infużjoni: dardir, rimettar, uġigħ fl-istonku, żieda
fil-bżieq (tnixxija eċċessiva tal-bżieq), deni, skumdità fis-sider, tertir jew rogħda, uġigħ fid-dahar, sogħla, jew pressjoni tad-demm għolja (pressjoni għolja).
* **Dardir u rimettar – komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)**.** Għid lit-tabib tiegħek jekk dawn is-sintomi ma jitilqux jew imorru għall-agħar.

**Effetti sekondarji possibbli oħra:**

Jekk dawn l-effetti sekondarji jsiru severi, għid lit-tabib tiegħek.

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

* tnaqqis fl-aptit
* għadd baxx ta’ ċelluli bojod tad-demm
* livelli baxxi ta’ albumina fid-demm (ipoalbuminemija)
* nefħa tal-parti t’isfel tar-riġlejn jew tal-idejn (edima periferika)
* tnaqqis fil-piż
* deni (pireksja)

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

* indiġistjoni (dispepsja)
* żieda fil-bżieq (tnixxija eċċessiva tal-bżieq)
* żieda fil-pressjoni tad-demm (ipertensjoni)
* tertir ta’ bard

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Ftemplate-form%2Fqrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx&wdOrigin=BROWSELINK). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Vyloy**

It-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek huma responsabbli biex jaħżnu din il-mediċina u li jarmu kwalunkwe prodott mhux użat b’mod korrett. It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa.Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Taħżinx kwalunkwe porzjon tal-kunjetti b’doża waħda li ma jkunx intuża biex terġa’ tużah. Kull fdal tal-mediċina li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Vyloy**

* Is-sustanza attiva hi zolbetuximab.
* Kunjett wieħed ta’ 100 mg ta’ trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg zolbetuximab.
* Kunjett wieħed ta’ 300 mg ta’ trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 300 mg zolbetuximab.
* Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta’ soluzzjoni fih 20 mg ta’ zolbetuximab.
* Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma arginine, phosphoric acid (E 338), sucrose, u polysorbate 80 (E 433) (ara sezzjoni 2 “Vyloy fih polysorbate 80”).

**Kif jidher Vyloy u l-kontenut tal-pakkett**

Vyloy trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa trab lajofiliżżat abjad għal abjad maħmuġ.

Vyloy jiġi f’kartuna li fiha kunjett tal-ħġieġ wieħed jew 3 kunjetti tal-ħġieġ.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

L-Olanda

**Manifattur**

Astellas Ireland Co. Limited

Killorglin

Co Kerry

V93 FC86

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Astellas Pharma B.V. BranchTél/Tel: +32 (0) 2 5580710 | **Lietuva**Astellas Pharma d.o.o.Tel: +370 37 408 681 |
| **България**Астелас Фарма ЕООДTeл.: +359 2 862 53 72 | **Luxembourg/Luxemburg**Astellas Pharma B.V. BranchBelgique/BelgienTél/Tel: +32 (0)2 5580710 |
| **Česká republika**Astellas Pharma s.r.o.Tel: +420 221 401 500 | **Magyarország**Astellas Pharma Kft.Tel.: +36 1 577 8200 |
| **Danmark**Astellas Pharma a/sTlf.: +45 43 430355 | **Malta**Astellas Pharmaceuticals AEBETel: +30 210 8189900 |
| **Deutschland**Astellas Pharma GmbHTel: +49 (0)89 454401 | **Nederland**Astellas Pharma B.V.Tel: +31 (0)71 5455745 |
| **Eesti**Astellas Pharma d.o.o.Tel: +372 6 056 014 | **Norge**Astellas PharmaTlf: +47 66 76 46 00 |
| **Ελλάδα**Astellas Pharmaceuticals AEBEΤηλ: +30 210 8189900 | **Österreich**Astellas Pharma Ges.m.b.H.Tel: +43 (0)1 8772668 |
| **España**Astellas Pharma S.A.Tel: +34 91 4952700 | **Polska**Astellas Pharma Sp.z.o.o.Tel.: +48 225451 111 |
| **France**Astellas Pharma S.A.S.Tél: +33 (0)1 55917500 | **Portugal**Astellas Farma, Lda.Tel: +351 21 4401300 |
| **Hrvatska**Astellas d.o.o.Tel: +385 1670 0102 | **România**S.C.Astellas Pharma SRLTel: +40 (0)21 361 04 95 |
| **Ireland**Astellas Pharma Co., Ltd.Tel: +353 (0)1 4671555 | **Slovenija**Astellas Pharma d.o.o.Tel: +386 14011400 |
| **Ísland**Vistor hfSími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**Astellas Pharma s.r.o.Tel: +421 2 4444 2157 |
| **Italia**Astellas Pharma S.p.A.Tel: +39 (0)2 921381 | **Suomi/Finland**Astellas PharmaPuh/Tel: +358 (0)9 85606000 |
| **Κύπρος**ΕλλάδαAstellas Pharmaceuticals AEBEΤηλ: +30 210 8189900 | **Sverige**Astellas Pharma ABTel: +46 (0)40‑650 15 00 |
| **Latvija**Astellas Pharma d.o.o.Tel: +371 67 619365 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’ MM/YYYY**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/en/homepage).

-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

**Traċċabilità**

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

**Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-għoti**

Rikostituzzjoni f’kunjett b’doża waħda

* Segwi l-proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi kif suppost ta’ prodotti mediċinali kontra l-kanċer.
* Uża teknika asettika xierqa għar-rikostituzzjoni u l-preparazzjoni tas-soluzzjonijiet.
* Ikkalkula d-doża rakkomandata abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent biex tiddetermina n-numru ta’ kunjetti meħtieġa.
* Irrikostitwixxi kull kunjett kif ġej. Jekk possibbli, idderieġi n-nixxiegħa ta’ ilma sterili għall-injezzjonijiet (SWFI) tul il-ġnub tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab lajofiliżżat:

a. Kunjett ta’ 100 mg: Żid bil-mod 5 mL ta’ SWFI, li jirriżulta f’20 mg/mL ta’ zolbetuximab.

b. Kunjett ta’ 300 mg: Żid bil-mod 15-il mL ta’ SWFI, li jirriżulta f’20 mg/mL ta’ zolbetuximab.

* Dawwar kull kunjett bil-mod sakemm il-kontenut jinħall kompletament. Ħalli l-kunjett(i) rikostitwit(i) joqgħod(joqogħdu). Spezzjona s-soluzzjoni viżwalment sakemm il-bżieżaq ikunu telqu. Tħawwadx il-kunjett(i).
* Spezzjona s-soluzzjoni viżwalment għal materja partikolata u telf ta’ kulur. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun minn ċara sa kemxejn opalexxenti, minn bla kulur sa kemxejn safra u ħielsa minn partikoli viżibbli. Armi kwalunkwe kunjett li fih partikoli viżibbli jew telf ta’ kulur.
* Abbażi tal-ammont ikkalkulat tad-doża, is-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett(i) għandha tiġi miżjuda mal-borża tal-infużjoni immedjatament. Dan il-prodott ma fihx preservattiv.

Dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni

* Iġbed l-ammont ikkalkulat tad-doża tas-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett(i) u ttrasferixxih lejn borża tal-infużjoni.
* Iddilwixxi b’soluzzjoni għall-infużjoni ta’ sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Id-daqs tal-borża tal-infużjoni għandu jippermetti biżżejjed dilwent biex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta’ 2 mg/mL zolbetuximab.

Is-soluzzjoni tad-dożaġġ dilwita ta’ zolbetuximab hija kompatibbli ma’ boroż ta’ infużjoni fil-vini magħmula minn polyethylene (PE), polypropylene (PP), polyvinyl chloride (PVC) bi plasticizer [Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) jew trioctyl trimellitate (TOTM)], kopolimeru ethylene propylene, kopolimeru ethylene-vinyl acetate (EVA), PP u kopolimeru styrene-ethylene-butylene-styrene, jew ħġieġ (flixkun għall-użu tal-għoti), u tubi tal-infużjoni magħmulin minn PE, polyurethane (PU), PVC bi plasticizer [DEHP, TOTM jew Di(2-ethylhexyl) terephthalate], polybutadiene (PB), jew PP modifikat b’elastomer b’membrani tal-filtri tal-pajp tad-dripp (daqs tal-pori ta’ 0.2 μm) komposti minn polyethersulfone (PES) jew polysulfone.

* Ħallat is-soluzzjoni dilwita b’inverżjoni ġentili. Tħawwadx il-borża.
* Spezzjona l-borża tal-infużjoni viżwalment għal xi materja partikolata qabel l-użu. Is-soluzzjoni dilwita għandha tkun ħielsa minn partikoli viżibbli. Tużax il-borża tal-infużjoni jekk tiġi osservata materja partikolata.
* Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jibqa’ fil-kunjetti b’doża waħda.

Għoti

* Tagħtix prodotti mediċinali oħra permezz tal-istess pajp tad-dripp tal-infużjoni.
* Agħti l-infużjoni immedjatament fuq perjodu minimu ta’ sagħtejn permezz ta’ pajp tad-dripp fil-vini. Tagħtix bħala push jew bolus fil-vini.

Ma ġiet osservata l-ebda inkompatibbiltà ma’ apparat tat-trasferiment ta’ sistema magħluqa magħmul minn PP, PE, azzar inossidabbli, silikon (gomma/żejt/reżina), polyisoprene, PVC jew bi plasticizer [TOTM], kopolimeru acrylonitrile‑butadiene-styrene (ABS), kopolimeru methyl methacrylate-ABS, elastomer termoplastiku, polytetrafluoroethylene, polycarbonate, PES, kopolimeru akriliku, polybutylene terephthalate, PB, jew kopolimeru EVA.

Ma ġiet osservata l-ebda inkompatibbiltà mal-port ċentrali magħmul mill-gomma tas-silikon, minn liga tat-titanju jew mill-PVC bi plasticizer [TOTM].

* Huwa rrakkomandat li jintużaw filtri tal-pajp tad-dripp (daqs tal-pori ta’ 0.2 μm bil-materjali elenkati hawn fuq) waqt l-għoti.

Rimi

Vyloy huwa għall-użu ta’ darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.