

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyloy 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Vyloy 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vyloy 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis com pó para concentrado para solução para perfusão contém 100 mg de zolbetuximab.

Vyloy 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis com pó para concentrado para solução para perfusão contém 300 mg de zolbetuximab.

Após a reconstituição, cada ml de solução contém 20 mg de zolbetuximab.

Zolbetuximab é produzido em células de ovário de hamster chinês através da tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de concentrado contém 0,21 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó liofilizado de cor branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vyloy, em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, é indicado para o tratamento de primeira linha em doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE) HER2-negativo, localmente avançado, irressecável ou metastático, cujos tumores são Claudina (CLDN) 18.2 positivos (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser prescrito, iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas. Devem estar disponíveis recursos para a gestão de reações de hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas.

Seleção de doentes

Os doentes elegíveis devem ter um tumor CLDN18.2 positivo definido como $\geq 75\%$ de células tumorais que demonstram uma coloração imuno-histoquímica CLDN18 membranosa moderada a forte, avaliada por um DIV com marcação CE com a finalidade prevista correspondente. Se o DIV com marcação CE não estiver disponível, deve ser utilizado um teste validado alternativo.

Posologia

Antes da administração

Se um doente tiver náuseas e/ou vômitos antes da administração de zolbetuximab, os sintomas devem ser resolvidos até Grau ≤ 1 antes da administração da primeira perfusão.

Antes de cada perfusão de zolbetuximab, os doentes devem ser pré-medicados com uma combinação de antieméticos (por exemplo, bloqueadores dos recetores NK-1 e bloqueadores dos recetores 5-HT₃, bem como outros medicamentos, conforme indicado).

A pré-medicação com uma combinação de antieméticos é importante para a gestão de náuseas e vômitos de forma a evitar a descontinuação precoce do tratamento com zolbetuximab (ver secção 4.4). A pré-medicação com corticosteroides sistémicos de acordo com as diretrizes de tratamento locais também deve de ser considerada, principalmente antes da primeira perfusão de zolbetuximab.

Dose recomendada

A dose recomendada deve ser calculada de acordo com a área de superfície corporal (ASC) para a dose de carga e as doses de manutenção de zolbetuximab, conforme indicado na Tabela 1.

Tabela 1. Dose recomendada de zolbetuximab com base na ASC

Dose única de carga	Doses de manutenção	Duração do tratamento
No Ciclo 1, Dia 1 ^a , 800 mg/m ² por via intravenosa Administrar zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina (ver secção 5.1). ^b	A começar 3 semanas após a dose única de carga, 600 mg/m ² por via intravenosa a cada 3 semanas ou A começar 2 semanas após a dose única de carga, 400 mg/m ² por via intravenosa a cada 2 semanas Administrar zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina (ver secção 5.1). ^b	Até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

- A duração do ciclo de zolbetuximab é determinada com base na respetiva estrutura principal da quimioterapia (ver secção 5.1).
- Consultar as informações de prescrição da quimioterapia contendo fluoropirimidina ou platina relativamente às informações sobre a dosagem para quimioterapia.

Modificações da dose

Não é recomendada qualquer redução da dose de zolbetuximab. As reações adversas ao zolbetuximab são geridas através da redução da taxa de perfusão, interrupção e/ou descontinuação, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Modificações da dose para zolbetuximab

Reação adversa	Gravidade^a	Modificação da dose
Reações de hipersensibilidade	Reação anafilática, suspeita de anafilaxia, Grau 3 ou 4	Parar imediatamente a perfusão e descontinuar permanentemente.
	Grau 2	Interromper a perfusão até Grau ≤ 1 e, em seguida, retomar com uma taxa de perfusão reduzida ^b para a restante perfusão. Para a perfusão seguinte, pré-medicação com anti-histamínicos e administrar de acordo com as taxas de perfusão na Tabela 3.
Reação associada a perfusão intravenosa	Grau 3 ou 4	Parar imediatamente a perfusão e descontinuar permanentemente.
	Grau 2	Interromper a perfusão até Grau ≤ 1 e, em seguida, retomar com uma taxa de perfusão reduzida ^b para a restante perfusão. Para a perfusão seguinte, pré-medicação com anti-histamínicos e administrar de acordo com as taxas de perfusão na Tabela 3.
Náuseas	Grau 2 ou 3	Interromper a perfusão até Grau ≤ 1 e, em seguida, retomar com uma taxa de perfusão reduzida ^b para a restante perfusão. Para a perfusão seguinte, administrar de acordo com as taxas de perfusão na Tabela 3.
Vómito	Grau 4	Descontinuar permanentemente.
	Grau 2 ou 3	Interromper a perfusão até Grau ≤ 1 e, em seguida, retomar com uma taxa de perfusão reduzida ^b para a restante perfusão. Para a perfusão seguinte, administrar de acordo com as taxas de perfusão na Tabela 3.

- Os graus toxicidade estão de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute* Versão 4.03 (NCI-CTCAE v4.03), em que o Grau 1 é ligeiro, o Grau 2 é moderado, o Grau 3 é grave e o Grau 4 é potencialmente fatal.
- A taxa de perfusão reduzida deve ser determinada por decisão clínica do médico com base na tolerabilidade do doente, gravidade da toxicidade e taxa de perfusão tolerada anteriormente (ver secção 4.4 para recomendações de monitorização do doente).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secção 5.2). Os dados relativos a doentes com idade igual ou superior a 75 anos que receberam zolbetuximab são limitados.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro (*clearance* da creatinina [CrCL] ≥ 60 a < 90 ml/min) ou moderado (CrCL ≥ 30 a < 60 ml/min). Não foi estabelecida nenhuma recomendação de dose em doentes com compromisso renal grave (CrCL ≥ 15 a < 30 ml/min) (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total [BT] $\leq$ limite superior do normal [LSN] e aspartato aminotransferase [AST] $>$ LSN, ou BT > 1 a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST). Não foi estabelecida nenhuma recomendação de dose em doentes com compromisso hepático moderado (BT $> 1,5$ a $3 \times$ LSN e qualquer AST) ou grave (BT > 3 a $10 \times$ LSN e qualquer AST) (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de zolbetuximab na população pediátrica no tratamento de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica.

Modo de administração

Zolbetuximab destina-se a ser utilizado por via intravenosa. A dose recomendada é administrada por perfusão intravenosa durante um mínimo de 2 horas. O medicamento não pode ser administrado por via intravenosa sob a forma de injeção direta ou bólus.

Se zolbetuximab e quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina forem administrados no mesmo dia, zolbetuximab deve ser administrado primeiro.

Para ajudar a minimizar potenciais reações adversas, recomenda-se que cada perfusão seja iniciada a uma taxa mais lenta durante 30-60 minutos, e gradualmente aumentada conforme tolerado durante o decurso da perfusão (ver Tabela 3).

Se o tempo de perfusão exceder o tempo de armazenamento recomendado à temperatura ambiente ($\leq 25^\circ\text{C}$ durante 8 horas a partir do fim da preparação da solução para perfusão), o saco de perfusão deve ser eliminado e deve ser preparado um novo saco de perfusão para continuar a perfusão (ver secção 6.3 para os tempos de armazenamento recomendados).

Tabela 3. Taxas de perfusão recomendadas para cada perfusão de zolbetuximab

Dose de zolbetuximab		Taxa de perfusão	
		Primeiros 30-60 minutos	Tempo restante de perfusão ^b
Dose única de carga (Ciclo 1, Dia 1) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /h	150-300 mg/m ² /h
Doses de manutenção	600 mg/m ² a cada 3 semanas	75 mg/m ² /h	150-300 mg/m ² /h
	Ou 400 mg/m ² a cada 2 semanas	ou 50 mg/m ² /h	ou 100-200 mg/m ² /h

- A duração do ciclo de zolbetuximab é determinada com base na respetiva estrutura principal da quimioterapia (ver secção 5.1).
- Na ausência de reações adversas após 30-60 minutos, a taxa de perfusão pode ser aumentada conforme tolerado.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática e hipersensibilidade ao fármaco, ocorreram em doentes tratados com zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina durante os ensaios clínicos (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados durante e após a perfusão com zolbetuximab (pelo menos 2 horas, ou mais, se clinicamente indicado) para reações de hipersensibilidade com sintomas e sinais altamente sugestivos de anafilaxia (urticária, tosse repetitiva, sibilos e aperto da garganta/alteração da voz).

As reações de hipersensibilidade devem ser geridas de acordo com as modificações da dose recomendadas na Tabela 2.

Reações relacionadas com perfusão

As reações relacionadas com perfusão (RRPs) ocorreram durante os ensaios clínicos com zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações relacionadas com perfusão, incluindo náuseas, vômitos, dor abdominal, hipersecreção salivar, pirexia, mal-estar torácico, arrepios, dorsalgia, tosse e hipertensão. Estes sinais e sintomas são geralmente reversíveis com a interrupção da perfusão.

As reações relacionadas com perfusão devem ser geridas de acordo com as modificações da dose recomendadas na Tabela 2.

Náuseas e vômitos

Durante os ensaios clínicos náuseas e vômitos foram as reações adversas gastrointestinais mais frequentemente observadas com zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina (ver secção 4.8).

Para prevenir náuseas e vômitos, recomenda-se o tratamento prévio com uma combinação de antieméticos antes de cada perfusão de zolbetuximab (ver secção 4.2).

Durante e após a perfusão, os doentes devem ser monitorizados e geridos de acordo com os padrões de cuidados de saúde, incluindo antieméticos ou reidratação, conforme indicação clínica.

As náuseas e vômitos devem ser geridos de acordo com as modificações da dose recomendadas na Tabela 2.

Medidas de mitigação antes do início do tratamento com zolbetuximab

Antes do tratamento com zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, os prescritores devem avaliar individualmente o risco de toxicidades gastrointestinais do doente. É importante gerir proativamente as náuseas e vômitos para mitigar o risco potencial de uma exposição reduzida a zolbetuximab e/ou quimioterapia.

Para prevenir náuseas e vômitos, recomenda-se o tratamento prévio com uma combinação de antieméticos antes de cada perfusão de zolbetuximab. Durante a perfusão, é importante monitorizar

cuidadosamente os doentes e gerir toxicidades gastrointestinais através da interrupção da perfusão e/ou redução da taxa de perfusão, para diminuir o risco de reações adversas graves ou a descontinuação precoce do tratamento. Durante e após a perfusão, os doentes devem ser monitorizados e geridos de acordo com os padrões de cuidados de saúde, incluindo antieméticos ou reidratação, conforme indicação clínica.

Doentes excluídos de ensaios clínicos

Foram excluídos dos ensaios clínicos os doentes com síndrome de obstrução ao esvaziamento gástrico completo ou parcial, teste positivo para infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou infeção por hepatite B ou C ativa conhecida, doença cardiovascular significativa (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva de acordo com a classe III ou IV da *New York Heart Association*, historial de arritmias ventriculares significativas, intervalo QTc > 450 msec para homens; > 470 msec para mulheres) ou historial de metástases no sistema nervoso central.

Informação sobre excipientes

Este medicamento contém 1,05 mg e 3,15 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 100 mg e 300 mg, respetivamente. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Este medicamento não contém sódio. No entanto, é utilizada uma solução para perfusão de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio na diluição de zolbetuximab antes da administração, e isto deve ser tido em consideração no contexto da ingestão diária de sódio por parte do doente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos farmacocinéticos formais de interações medicamentosas com zolbetuximab. Uma vez que zolbetuximab é eliminado da circulação através de catabolismo, não se prevê que zolbetuximab tenha interações medicamentosas metabólicas com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Como medida preventiva, as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes para prevenir a gravidez durante o tratamento.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de zolbetuximab em mulheres grávidas. Não foram observados efeitos indesejáveis num estudo de reprodução e desenvolvimento em animais, com a administração intravenosa de zolbetuximab em fêmeas de ratos grávidas durante a organogénese (ver secção 5.3). Zolbetuximab só deve ser administrado a uma mulher grávida se o benefício for superior ao risco potencial.

Amamentação

Não existem dados sobre a presença de zolbetuximab no leite humano, os efeitos na criança amamentada ou os efeitos na produção de leite. Uma vez que se sabe que os anticorpos podem ser excretados no leite humano, e devido ao potencial para reações adversas graves numa criança amamentada, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com zolbetuximab.

Fertilidade

Não foram efetuados estudos para avaliar o efeito de zolbetuximab sobre a fertilidade. Assim, o efeito de zolbetuximab na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vyloy sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com zolbetuximab foram náuseas (77,2%), vômitos (66,9%), apetite diminuído (42%), neutropenia (30,7%), número de neutrófilos diminuído (28,4%), peso diminuído (21,9%), pirexia (17,4%), hipoalbuminemia (17,1%), edema periférico (13,9%), hipertensão (9%), dispepsia (7,8%), arrepios (5,2%), hipersecreção salivar (3,8%), reação associada a perfusão intravenosa (3,2%) e hipersensibilidade ao fármaco (1,6%).

Ocorreram reações adversas graves em 45% dos doentes tratados com zolbetuximab. As reações adversas graves mais frequentes foram vômitos (6,8%), náuseas (4,9%) e apetite diminuído (1,9%).

Vinte por cento dos doentes descontinuaram permanentemente zolbetuximab devido a reações adversas; as reações adversas mais comuns que levaram à descontinuação da dose foram vômitos (3,8%) e náuseas (3,3%).

As reações adversas que levaram à interrupção da dose de zolbetuximab ocorreram em 60,9% dos doentes; as reações adversas mais comuns que levaram à interrupção da dose foram vômitos (26,6%), náuseas (25,5%), neutropenia (9,8%), número de neutrófilos diminuído (5,9%), hipertensão (3,2%), arrepios (2,2%), reação associada a perfusão intravenosa (1,6%), apetite diminuído (1,6%) e dispepsia (1,1%).

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas baseiam-se em dois ensaios de fase 2 e dois ensaios de fase 3 em 631 doentes que receberam pelo menos uma dose de zolbetuximab 800 mg/m² como dose de carga seguida de doses de manutenção de 600 mg/m² a cada 3 semanas em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina. Os doentes foram expostos a zolbetuximab durante uma duração mediana de 174 dias (intervalo: 1 a 1791 dias).

As reações adversas observadas durante os ensaios clínicos são enumeradas nesta secção por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4. Reações adversas

Classes de sistema de órgãos MedDRA	Reação adversa	Categoria de frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia	Muito frequentes
	Número de neutrófilos diminuído	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade a fármacos	Frequentes
	Reação anafilática	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoalbuminemia	Muito frequentes
	Apetite diminuído	
Vasculopatias	Hipertensão	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Vômitos	Muito frequentes
	Náuseas	
	Dispepsia	Frequentes
	Hipersecreção salivar	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Muito frequentes
	Edema periférico	
	Arrepios	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Peso diminuído	Muito frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reação associada a perfusão intravenosa	Frequentes

Descrição das reações adversas selecionadasReações de hipersensibilidade

Na análise de segurança integrada, ocorreram reações anafiláticas e hipersensibilidade a fármacos de todos os graus, com zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, com uma frequência de 0,5% e 1,6%, respetivamente.

Ocorreram reações anafiláticas graves (Grau 3) e hipersensibilidade a fármacos com zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, com uma frequência de 0,5% e 0,2%.

A reação anafilática levou à descontinuação permanente de zolbetuximab em 0,3% dos doentes. Verificou-se uma interrupção da dose de zolbetuximab devido à hipersensibilidade a fármacos em 0,3% dos doentes. A taxa de perfusão foi reduzida para zolbetuximab ou quimioterapia com fluoropirimidina e platina em 0,2% dos doentes devido à hipersensibilidade a fármacos.

Reação associada a perfusão intravenosa

Na análise de segurança integrada, todos os graus de RRP ocorreram com zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina com uma frequência de 3,2%.

Ocorreu RRP grave (Grau 3) em 0,5% dos doentes tratados com zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina.

A RRP levou à descontinuação permanente de zolbetuximab em 0,5% dos doentes e à interrupção da dose em 1,6% dos doentes. A taxa de perfusão foi reduzida para zolbetuximab ou quimioterapia com fluoropirimidina e platina em 0,3% dos doentes devido a uma RRP.

Náuseas e vômitos

Na análise de segurança integrada, todos os graus de náuseas e vômitos ocorreram com zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, com uma frequência de 77,2% e 66,9%, respetivamente. As náuseas e vômitos ocorreram mais frequentemente durante o primeiro ciclo de

tratamento, mas a sua incidência diminuiu com os ciclos de tratamento subsequentes. O tempo mediano de para o início de náuseas e vômitos foi de 1 dia cada com zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina. A duração mediana de náuseas e vômitos foi de 3 dias e 1 dia, respectivamente, com zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina.

Ocorreram náuseas e vômitos graves (Grau 3) com zolbetuximab em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, com uma frequência de 11,6% e 13,6%.

As náuseas levaram à descontinuação permanente de zolbetuximab em 3,3% dos doentes e à interrupção da dose em 25,5% dos doentes. Os vômitos levaram à descontinuação permanente de zolbetuximab em 3,8% dos doentes e à interrupção da dose em 26,6% dos doentes. A taxa de perfusão foi reduzida para zolbetuximab ou quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina em 9,7% dos doentes devido a náuseas e em 7,8% dos doentes devido a vômitos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado cuidadosamente quanto a reações adversas e deve ser administrado tratamento de suporte, conforme adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX31

Mecanismo de ação

Zolbetuximab é um anticorpo monoclonal quimérico (IgG1 de ratos/humanos) direcionado contra a molécula de junção estreita CLDN18.2. Os dados não clínicos sugerem que zolbetuximab se liga seletivamente às linhas celulares transfetadas com CLDN18.2 ou às que expressam endogenamente CLDN18.2. Zolbetuximab enfraquece as células CLDN18.2 positivas através da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA) e da citotoxicidade dependente do complemento (CDC). Foi demonstrado que os medicamentos citotóxicos aumentam a expressão de CLDN18.2 nas células de cancro humanas e melhoram as atividades CCDA e CDC induzidas por zolbetuximab.

Efeitos farmacodinâmicos

Com base nas análises de exposição-resposta da eficácia e segurança em doentes com adenocarcinoma gástrico ou da JGE HER2-negativo, localmente avançado, irressecável ou metastático, cujos tumores são CLDN18.2 positivos, não são previstas diferenças clinicamente significativas na eficácia ou segurança entre as doses de zolbetuximab de 800/400 mg/m² a cada 2 semanas e 800/600 mg/m² a cada 3 semanas.

Imunogenicidade

Com base numa análise conjunta dos dados de dois ensaios de fase 3, a incidência global de imunogenicidade foi de 9,5% (46 de um total de 485 doentes tratados com zolbetuximab 800/600 mg/m² a cada 3 semanas em combinação com mFOLFOX6/CAPOX testaram positivo para anticorpos antifármaco [AAFs]). A incidência de anticorpos neutralizantes foi de 3,3% (16 de um total de 485 doentes). Devido à baixa ocorrência de AAFs, o efeito destes anticorpos na farmacocinética, segurança e/ou eficácia de zolbetuximab é incerto.

Eficácia e segurança clínicas

Adenocarcinoma gástrico ou da JGE

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

A segurança e a eficácia de zolbetuximab em combinação com quimioterapia foram avaliadas em dois estudos de fase 3, em dupla ocultação, aleatorizados e multicêntricos que incluíram 1072 doentes cujos tumores eram CLDN18.2 positivos, com adenocarcinoma gástrico ou da JGE HER2-negativo, localmente avançado, irressecável ou metastático. A positividade CLDN18.2 (definida como $\geq 75\%$ das células tumorais que demonstram uma coloração CLDN18 membranosa moderada a forte) foi determinada por imuno-histoquímica em amostras de tecido tumoral gástrico ou da JGE de todos os doentes com o ensaio VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx realizado num laboratório central.

Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber zolbetuximab em combinação com quimioterapia (n=283 no SPOTLIGHT, n=254 no GLOW) ou placebo em combinação com quimioterapia (n=282 no SPOTLIGHT, n=253 no GLOW). Zolbetuximab foi administrado por via intravenosa numa dose de carga de 800 mg/m² (Dia 1 do ciclo 1) seguida de doses de manutenção de 600 mg/m² a cada 3 semanas em combinação com mFOLFOX6 (oxaliplatina, ácido folínico e fluorouracilo) ou CAPOX (oxaliplatina e capecitabina).

Os doentes do estudo SPOTLIGHT receberam entre 1 a 12 tratamentos de mFOLFOX6 [oxaliplatina 85 mg/m², ácido folínico (leucovorina ou equivalente local) 400 mg/m², fluorouracilo 400 mg/m² administrado em bólus e fluorouracilo 2400 mg/m² administrado em perfusão contínua] administrados nos Dias 1, 15 e 29 de um ciclo de 42 dias. Após 12 tratamentos, os doentes foram autorizados a continuar o tratamento com zolbetuximab, 5-fluorouracilo e ácido folínico (leucovorina ou equivalente local), à escolha do investigador, até progressão da doença ou um nível de toxicidade inaceitável.

Os doentes do estudo GLOW receberam entre 1 a 8 tratamentos de CAPOX administrados no Dia 1 (oxaliplatina 130 mg/m²) e nos Dias 1 a 14 (capecitabina 1000 mg/m²) de um ciclo de 21 dias. Após 8 tratamentos com oxaliplatina, os doentes foram autorizados a continuar o tratamento com zolbetuximab e capecitabina, à escolha do investigador, até progressão da doença ou um nível de toxicidade inaceitável.

As características da linha de base eram geralmente semelhantes entre os estudos, exceto no que diz respeito à proporção de doentes asiáticos *versus* não asiáticos em cada estudo.

No estudo SPOTLIGHT, a idade mediana foi de 61 anos (intervalo: 20 a 86); 62% eram do sexo masculino; 53% eram de raça Caucasiana, 38% eram de raça Asiática; 31% eram da Ásia e 69% não eram da Ásia. Os doentes apresentavam um índice de desempenho *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 (43%) ou 1 (57%) no início do estudo. Os doentes tinham uma área de superfície corporal média de 1,7 m² (intervalo: 1,1 a 2,5). O tempo mediano desde o diagnóstico foi de 56 dias (intervalo: 2 a 5366); 36% dos tipos de tumores eram difusos, 24% eram intestinais; 76% tinham adenocarcinoma gástrico, 24% tinham adenocarcinoma da JGE; 16% tinham doença localmente avançada e 84% tinham doença metastática.

No estudo GLOW, a idade mediana foi de 60 anos (intervalo: 21 a 83); 62% eram do sexo masculino; 37% eram de raça Caucasiana, 63% eram de raça Asiática; 62% eram da Ásia e 38% não eram da Ásia. Os doentes apresentavam um índice de desempenho ECOG de 0 (43%) ou 1 (57%) no início do estudo. Os doentes tinham uma área de superfície corporal média de 1,7 m² (intervalo: 1,1 a 2,3). O tempo mediano desde o diagnóstico foi de 44 dias (intervalo: 2 a 6010); 37% dos tipos de tumores eram difusos, 15% eram intestinais; 84% tinham adenocarcinoma gástrico, 16% tinham adenocarcinoma da JGE; 12% tinham doença localmente avançada e 88% tinham doença metastática.

O resultado primário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (PFS), avaliada de acordo com RECIST v1.1 por uma comissão de revisão independente (CRI). O principal resultado secundário de eficácia foi a sobrevivência global (OS). Outros resultados secundários de eficácia foram a taxa de

resposta objetiva (ORR) e a duração da resposta (DDR), de acordo com a avaliação RECIST v1.1 por uma CRI.

Na análise primária (final para a PFS e provisória para a OS), o estudo SPOTLIGHT demonstrou um benefício estatisticamente significativo na PFS (conforme avaliado pela CRI) e na OS para os doentes que receberam zolbetuximab em combinação com mFOLFOX6 em comparação com os doentes que receberam placebo em combinação com o tratamento mFOLFOX6. O HR de PFS foi de 0,751 (IC 95%: 0,598, 0,942; P unilateral = 0,0066) e o HR da OS foi de 0,750 (IC 95%: 0,601, 0,936; P unilateral = 0,0053).

As análises atualizada para a PFS e final para a OS do SPOTLIGHT são apresentadas na Tabela 5 e as Figuras 1-2 apresentam as curvas de Kaplan-Meier.

Na análise primária (final para a PFS e provisória para a OS), o estudo GLOW demonstrou um benefício estatisticamente significativo na PFS (conforme avaliado pela CRI) e na OS para os doentes que receberam zolbetuximab em combinação com CAPOX em comparação com os doentes que receberam placebo em combinação com o tratamento CAPOX. O HR de PFS foi de 0,687 (IC 95%: 0,544, 0,866; P unilateral = 0,0007) e o HR da OS foi de 0,771 (IC 95%: 0,615, 0,965; P unilateral = 0,0118).

As análises atualiza para a PFS e final para a OS do GLOW são apresentadas na Tabela 5 e as Figuras 3-4 mostram as curvas de Kaplan-Meier.

Tabela 5. Resultados de eficácia no SPOTLIGHT e GLOW

Endpoint	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Zolbetuximab com mFOLFOX6 n=283	Placebo com mFOLFOX6 n=282	Zolbetuximab com CAPOX n=254	Placebo com CAPOX n=253
Sobrevivência livre de progressão				
Número (%) de doentes com eventos	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Mediana, em meses (IC 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 95%) ^{d,e}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Sobrevivência global				
Número (%) de doentes com eventos	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Mediana, em meses (IC 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 95%) ^{d,e}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Taxa de resposta objetiva (ORR), Duração da resposta (DDR)				
ORR (%) (IC 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)
DDR mediana em meses (IC 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)

- Dados do SPOTLIGHT recolhidos até: 8 de setembro de 2023, a mediana do tempo de *follow-up* do grupo de zolbetuximab em combinação com mFOLFOX6 foi de 18,0 meses.
- Dados do GLOW recolhidos até: 12 de janeiro de 2024, a mediana do tempo de *follow-up* do grupo de zolbetuximab em combinação com CAPOX foi de 20,6 meses.
- Com base na estimativa de Kaplan-Meier.
- Os fatores de estratificação foram a região, o número de locais metastáticos, a gastrectomia prévia a partir da tecnologia de resposta interativa e a identificação do estudo (SPOTLIGHT/GLOW).
- Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox com tratamento, região, número de órgãos com locais metastáticos, gastrectomia prévia como variáveis explicativas e identificação do estudo (SPOTLIGHT/GLOW).

<i>Endpoint</i>	SPOTLIGHT^a		GLOW^b	
	Zolbetuximab com mFOLFOX6 n=283	Placebo com mFOLFOX6 n=282	Zolbetuximab com CAPOX n=254	Placebo com CAPOX n=253

f. Com base na avaliação por CRI e respostas não confirmadas.

Uma análise de eficácia combinada, final para a OS e atualizada para a PFS, do SPOTLIGHT e GLOW resultou numa PFS mediana (conforme avaliado pela CRI) de 9,2 meses (IC 95%: 8,4, 10,4) para zolbetuximab em combinação com mFOLFOX6/CAPOX *versus* 8,2 meses (IC 95%: 7,6, 8,4) para placebo com mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,712, IC 95%: 0,610, 0,831] e numa OS mediana para zolbetuximab em combinação com mFOLFOX6/CAPOX de 16,4 meses (IC 95%: 15,0, 17,9) *versus* 13,7 meses (IC 95%: 12,3, 15,3) para placebo com mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,774, IC 95%: 0,672, 0,892].

Figura 1. Gráfico de Kaplan Meier da sobrevivência livre de progressão, SPOTLIGHT

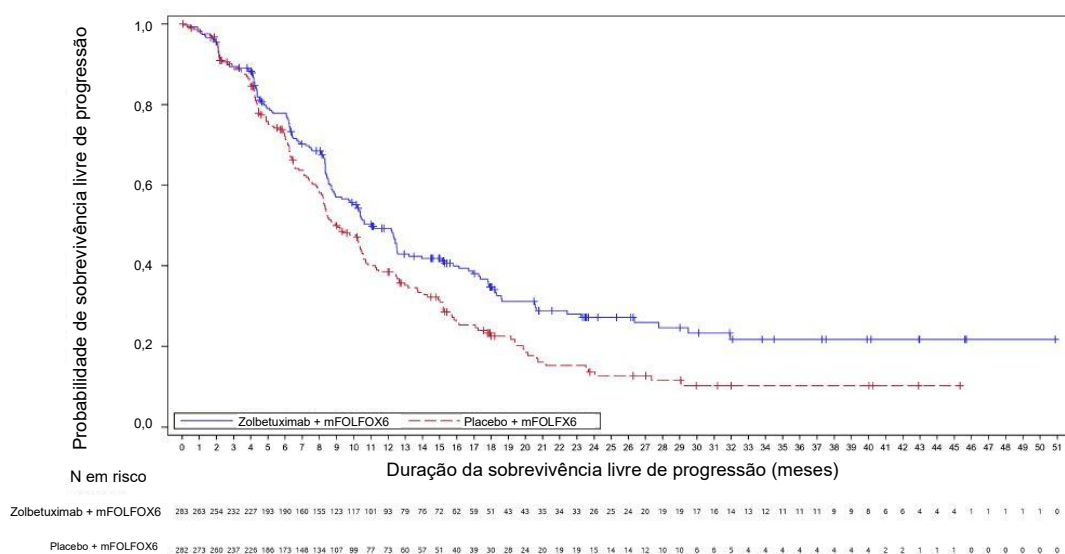


Figura 2. Gráfico de Kaplan Meier da sobrevivência global, SPOTLIGHT

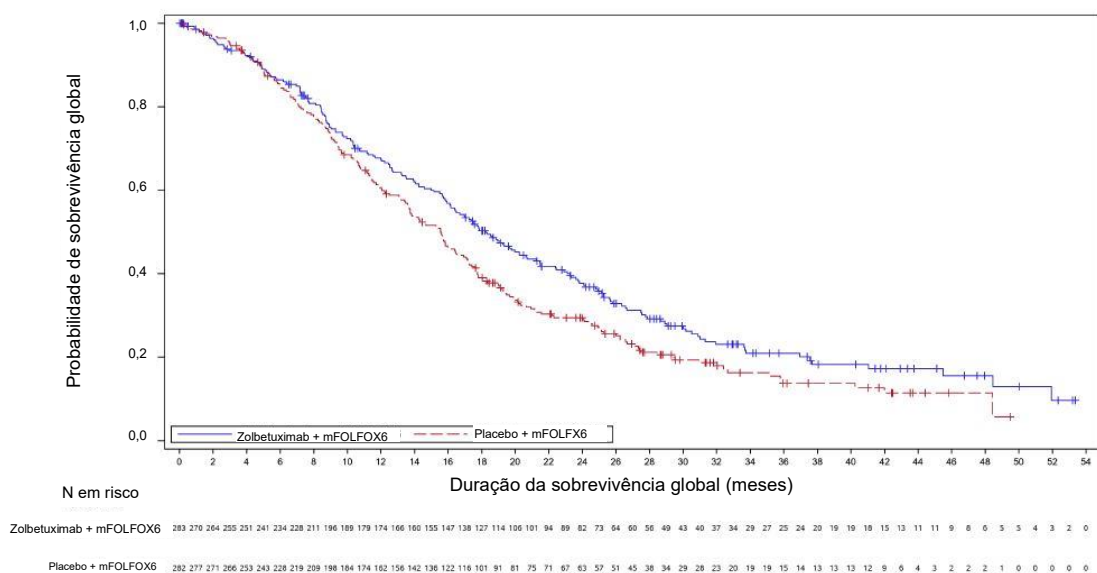


Figura 3. Gráfico de Kaplan Meier da sobrevivência livre de progressão, GLOW

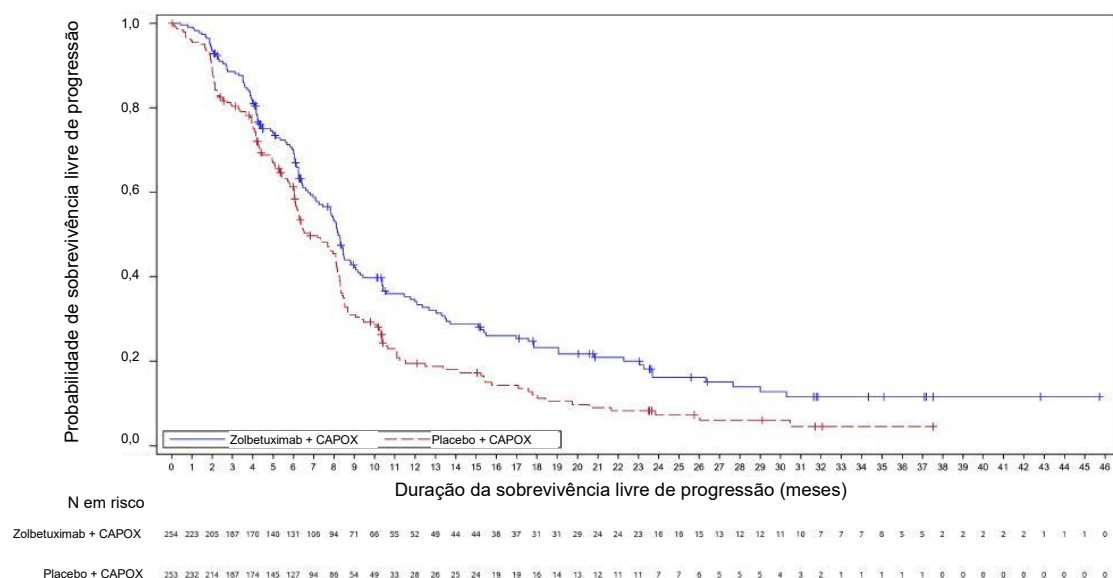
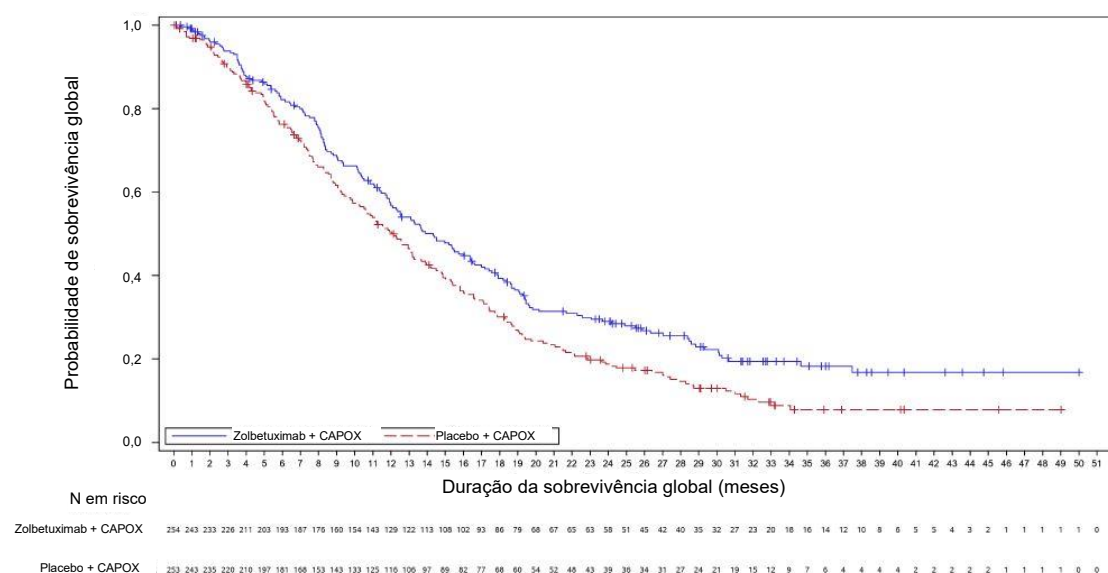


Figura 4. Gráfico de Kaplan Meier da sobrevivência global, GLOW



Análises exploratórias de subgrupos da eficácia no SPOTLIGHT e GLOW demonstraram uma diferença na PFS e OS em doentes de raça Caucasiana em relação aos de raça Asiática.

No SPOTLIGHT, em doentes de raça Caucasiana, isto resultou numa PFS (conforme avaliado pela CRI) com HR de 0,872 [IC 95%: 0,653; 1,164] e numa OS HR de 0,940 [IC 95%: 0,718; 1,231] para zolbetuximab em combinação com mFOLFOX6 *versus* placebo com mFOLFOX6. Em doentes de raça Asiática, isto resultou numa PFS (conforme avaliado pela CRI) com HR de 0,526 [IC 95%: 0,354; 0,781] e numa OS HR de 0,636 [IC 95%: 0,450; 0,899] para zolbetuximab em combinação com mFOLFOX6 *versus* placebo com mFOLFOX6. No GLOW, em doentes de raça Caucasiana, isto resultou numa PFS (conforme avaliado pela CRI) com HR de 0,891 [IC 95%: 0,622; 1,276] e numa OS HR de 0,805 [IC 95%: 0,579; 1,120] para zolbetuximab em combinação com CAPOX *versus* placebo com CAPOX. Em doentes de raça Asiática, isto resultou numa PFS (conforme avaliado pela IRC) com HR de 0,616 [IC 95%: 0,467; 0,813] e numa OS HR de 0,710 [IC 95%: 0,549; 0,917] para zolbetuximab em combinação com CAPOX *versus* placebo com CAPOX.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vyloy em todos os subgrupos da população pediátrica em adenocarcinoma gástrico ou da JGE (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração intravenosa, zolbetuximab exibiu uma farmacocinética proporcional à dose, em doses que variaram entre 33 mg/m² e 1000 mg/m². Quando administrado a 800/600 mg/m² a cada 3 semanas, o estado estacionário foi alcançado às 24 semanas com uma C_{max} e AUC_{tau} médias (DP) de 453 (82) µg/ml e 4125 (1169) µg/ml por dia, respetivamente, com base numa análise farmacocinética da população. Quando administrado a 800/400 mg/m² a cada 2 semanas, espera-se que o estado estacionário seja alcançado às 22 semanas com uma C_{max} e AUC_{tau} médias (DP) de 359 (68) µg/ml e 2758 (779) µg/ml por dia, respetivamente, com base numa análise farmacocinética da população.

Distribuição

O volume mediano estimado de distribuição de zolbetuximab no estado estacionário foi de 5,5 l.

Biotransformação

Prevê-se que zolbetuximab seja catabolizado em pequenos péptidos e aminoácidos.

Eliminação

A *clearance* de zolbetuximab (CL) diminuiu ao longo do tempo, com uma redução máxima de 57,6% em relação aos valores da linha de base, resultando numa *clearance* média no estado estacionário da população (CL_{ss}) de 0,0117 l/h. A semivida de zolbetuximab variou de 7,6 a 15,2 dias durante o tratamento.

Populações especiais

Idosos

A análise farmacocinética da população indica que a idade [intervalo: 22 a 83 anos; 32,2% (230/714) tinha >65 anos, 5,0% (36/714) tinha >75 anos] não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de zolbetuximab.

Raça e género

Com base na análise farmacocinética da população, não foram identificadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de zolbetuximab com base no género [62,3% homens, 37,7% mulheres] ou raça [50,1% Caucasiana, 42,2% Asiática, 4,2% Em falta, 2,7% Outros e 0,8% Negra].

Compromisso renal

Com base na análise farmacocinética populacional utilizando dados de ensaios clínicos em doentes com adenocarcinoma gástrico ou da JGE, não foram identificadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de zolbetuximab em doentes com compromisso renal ligeiro (CrCL ≥60 a <90 ml/min; n=298) a moderado (CrCL ≥30 a <60 ml/min; n=109) com base na CrCL estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault. Zolbetuximab só foi avaliado num número limitado de doentes com compromisso renal grave (CrCL ≥15 a <30 ml/min; n=1). O efeito do compromisso renal grave na farmacocinética de zolbetuximab é desconhecido.

Compromisso hepático

Com base na análise farmacocinética populacional utilizando dados de ensaios clínicos em doentes com adenocarcinoma gástrico ou da JGE, não foram identificadas diferenças clinicamente

significativas na farmacocinética de zolbetuximab em doentes com compromisso hepático ligeiro medido pela BT e AST ($BT \leq LSN$ e $AST > LSN$, ou $BT > 1$ a $1,5 \times LSN$ e qualquer AST; $n=108$). Zolbetuximab só foi avaliado num número limitado de doentes com compromisso hepático moderado ($BT > 1,5$ a $3 \times LSN$ e qualquer AST; $n=4$) e não foi avaliado em doentes com compromisso hepático grave ($BT > 3$ a $10 \times LSN$ e qualquer AST). O efeito do compromisso hepático moderado ou grave na farmacocinética de zolbetuximab é desconhecido.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos em animais para avaliar a carcinogenicidade ou mutagenicidade.

Não foi observada toxicidade ou outros efeitos indesejáveis relacionados com zolbetuximab nos sistemas cardiovascular, respiratório ou nervoso central em ratos que receberam zolbetuximab durante 13 semanas em exposições sistémicas até 7,0 vezes a exposição humana à dose recomendada de 600 mg/m^2 (com base em AUC) ou em macacos cinomolgos administrados com zolbetuximab durante 4 semanas em exposições sistémicas até 6,1 vezes a exposição humana à dose recomendada de 600 mg/m^2 (com base em AUC).

Num estudo de toxicidade para o desenvolvimento embriofetal, em que zolbetuximab foi administrado a fêmeas de ratos grávidas durante o período de organogénese em exposições sistémicas até aproximadamente 6,2 vezes a exposição humana à dose recomendada de 600 mg/m^2 (com base em AUC), zolbetuximab atravessou a barreira placentária. A concentração resultante de zolbetuximab no soro fetal ao Dia 18 da gestação foi superior à concentração no soro materno no Dia 16 da gestação. Zolbetuximab não resultou em quaisquer anomalias fetais externas ou viscerais (malformações ou variações).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Arginina
Ácido fosfórico (E 338)
Sacarose
Polissorbato 80 (E 433)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

4 anos.

Solução reconstituída no frasco para injetáveis

Os frascos para injetáveis reconstituídos podem ser armazenados à temperatura ambiente ($\leq 25^\circ\text{C}$) até 6 horas. Não congelar nem expor à luz solar direta. Deitar fora os frascos para injetáveis não utilizados com a solução reconstituída que se encontrem para além do tempo de armazenamento recomendado.

Solução diluída no saco de perfusão

Do ponto de vista microbiológico, a solução diluída no saco deve ser administrada imediatamente. Se não for administrado imediatamente, o saco de perfusão preparado deve ser armazenado:

- sob refrigeração (2 °C a 8 °C) durante um período não superior a 24 horas, incluindo o tempo de perfusão, a partir do final da preparação do saco de perfusão. Não congelar.
- à temperatura ambiente (≤ 25 °C) durante um período não superior a 8 horas, incluindo o tempo de perfusão a partir do momento em que o saco de perfusão preparado é retirado do frigorífico.

Não expor à luz solar direta. Deitar fora os sacos para de perfusão preparados não utilizados que se encontrem para além do tempo de armazenamento recomendado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Vyloy 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão frasco para injetáveis

Frasco para injetáveis de 20 ml, de vidro tipo I, com *blow-back* europeu, com rolha cinzenta de borracha de bromobutilo com película de etileno tetrafluoroetileno, e selo de alumínio com cápsula de fecho verde.

Vyloy 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão frasco para injetáveis

Frasco para injetáveis de 50 ml, de vidro tipo I, com *blow-back* europeu, com rolha cinzenta de borracha de bromobutilo com película de etileno tetrafluoroetileno, e selo de alumínio com cápsula de fecho violeta.

Apresentações de 100 mg: uma embalagem com 1 ou 3 frascos para injetáveis.

Apresentação de 300 mg: uma embalagem com 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para preparação e administração

Reconstituição no frasco para injetáveis monodose

- Siga os procedimentos relativos ao correto manuseamento e eliminação de medicamentos anticancerígenos.
- Utilize uma técnica asséptica apropriada para a reconstituição e preparação de soluções.
- Calcule a dose recomendada com base na área da superfície corporal do doente para determinar o número de frascos para injetáveis necessários.
- Proceda à reconstituição de cada frasco para injetáveis do seguinte modo. Se possível, direcione o jato de água estéril para preparações injetáveis ao longo das paredes do frasco para injetáveis e não diretamente para o pó liofilizado:
 - a) Frasco para injetáveis de 100 mg: adicione lentamente 5 ml de água estéril para preparações injetáveis, resultando em 20 mg/ml de zolbetuximab.
 - b) Frasco para injetáveis de 300 mg: adicione lentamente 15 ml de água estéril para preparações injetáveis, resultando em 20 mg/ml de zolbetuximab.
- Rode lentamente cada frasco para injetáveis até que o conteúdo esteja completamente dissolvido. Deixe o(s) frasco(s) reconstituído(s) para injetáveis assentar. Examine a solução visualmente até as bolhas desaparecerem. Não agite o frasco para injetáveis.

- Examine a solução visualmente para verificar a presença de partículas e descoloração. A solução reconstituída deve ser transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela e isenta de partículas visíveis. Elimine qualquer frasco para injetáveis com partículas visíveis ou descoloração.
- Com base na quantidade de dose calculada, a solução reconstituída do(s) frasco(s) para injetáveis deve ser imediatamente adicionada ao saco de perfusão. Este produto não contém conservantes. Se não for utilizado imediatamente, consultar a secção 6.3 para obter informações sobre a conservação dos frascos para injetáveis reconstituídos.

Diluição no saco de perfusão

- Recolha a quantidade de dose calculada de solução reconstituída do(s) frasco(s) para injetáveis e transfira para um saco de perfusão.
- Dilua com uma solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%). O tamanho do saco de perfusão deve ter capacidade para adicionar diluente suficiente para atingir uma concentração final de 2 mg/ml de zolbetuximab.

A solução de dosagem diluída de zolbetuximab é compatível com sacos de perfusão intravenosa constituídos por polietileno (PE), polipropileno (PP), cloreto de polivinil (PVC) com plastificante [di-(2-etil-hexilo)ftalato (DEHP) ou trioctil trimelato (TOTM)], copolímero de etileno-propileno, copolímero de etileno-acetato de vinil (EVA), copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno e PP, ou vidro (frasco para administração), e tubos de perfusão compostos por PE, poliuretano (PU), PVC com um dos plastificantes [DEHP, TOTM ou tereftalato de di(2-etil-hexilo)], polibutadieno (PB), ou PP modificado com elastómero com membranas de filtração em linha (tamanho de poro 0,2 µm) compostas por polietersulfona (PES) ou polissulfona.

- Homogenize a solução diluída por inversão suave. Não agite o saco.
- Examine o saco de perfusão visualmente para verificar a presença de partículas antes da utilização. A solução diluída deve estar isenta de partículas visíveis. Não utilize o saco de perfusão se observar partículas.
- Elimine qualquer porção não utilizada restante nos frascos para injetáveis monodose.

Administração

- Não coadministre outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- Administre imediatamente a perfusão durante um mínimo de 2 horas através de uma linha intravenosa. Não administre como bólus ou injeção intravenosa direta.

Não foram observadas incompatibilidades com dispositivos de transferência de sistema fechado constituídos por PP, PE, aço inoxidável, silicone (borracha/óleo/resina), poliisopreno, PVC ou com plastificante [TOTM], copolímero de acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), copolímero de metacrilato de metilo-ABS, elastómero termoplástico, politetrafluoroetileno, policarbonato, PES, copolímero acrílico, tereftalato de polibutileno, PB ou copolímero EVA.

Não foram observadas incompatibilidades com a porta central composta por borracha de silicone, liga de titânio ou PVC com plastificante [TOTM].

- Recomenda-se a utilização de filtros em linha (tamanho de poro de 0,2 µm com os materiais acima indicados) durante a administração.
- Se não for administrado imediatamente, consulte a secção 6.3 para obter informações sobre a conservação do saco de perfusão preparado.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vyloy 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
zolbetuximab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis com pó contém 100 mg de zolbetuximab.
Após reconstituição, cada ml de solução contém 20 mg de zolbetuximab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém arginina, ácido fosfórico (E 338), sacarose e polissorbato 80 (E 433).

Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

3 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para utilização por via intravenosa após reconstituição e diluição.

Não agitar.

Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vyloy 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
zolbetuximab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de zolbetuximab.
Após reconstituição, cada ml contém 20 mg de zolbetuximab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém arginina, E 338, sacarose e E 433.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via IV após reconstituição e diluição.
Não agitar.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
The Netherlands

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vyloy 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
zolbetuximab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis com pó contém 300 mg de zolbetuximab.
Após reconstituição, cada ml de solução contém 20 mg de zolbetuximab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém arginina, ácido fosfórico (E 338), sacarose e polissorbato 80 (E 433).

Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via intravenosa após reconstituição e diluição.
Não agitar.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1856/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vyloy 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
zolbetuximab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de zolbetuximab.
Após reconstituição, cada ml contém 20 mg de zolbetuximab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém arginina, E 338, sacarose e E 433.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via IV após reconstituição e diluição.
Não agitar.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
The Netherlands

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1856/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Vyloy 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão Vyloy 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão zolbetuximab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe começar a ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vyloy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Vyloy
3. Como Vyloy é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vyloy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vyloy e para que é utilizado

Vyloy contém a substância ativa zolbetuximab, que é um anticorpo monoclonal capaz de reconhecer e ligar-se a determinadas células cancerígenas. Ao ligar-se a estas células cancerígenas, o medicamento leva a que o sistema imunitário as ataque e as destrua.

Este medicamento é utilizado no tratamento de adultos com cancro do estômago (gástrico) ou da junção gastroesofágica. A junção gastroesofágica é o local onde o esófago (garganta) se junta ao estômago.

Este medicamento é administrado a doentes cujos tumores são positivos para a proteína *Claudina18.2 (CLDN18.2)* (o que significa que a proteína é produzida nas células) e negativos para as proteínas do "Recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)" (o que significa que nenhuma quantidade ou pequenas quantidades da proteína são produzidas). É administrado a doentes cujo cancro gástrico ou da junção gastroesofágica não pode ser removido por cirurgia ou se espalhou para outras partes do corpo.

Este medicamento é administrado em combinação com outros medicamentos anticancerígenos que contêm fluoropirimidina e/ou platina. É importante que leia também os folhetos informativos destes outros medicamentos. Caso tenha dúvidas sobre estes medicamentos, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Vyloy

Não deve receber Vyloy

- se tem alergia ao zolbetuximab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento, pois este pode causar:

- **Reações alérgicas (hipersensibilidade), incluindo anafilaxia.** Podem ocorrer reações alérgicas graves durante ou após a administração da perfusão. Informe o seu médico ou procure auxílio médico imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas de uma reação alérgica grave:
 - comichão, áreas da pele inchadas, cor-de-rosa ou vermelhas (urticária),

- tosse que não desaparece,
- problemas respiratórios tais como pieira ou
- aperto da garganta/alteração da voz.
- **Reações relacionadas com perfusão.** Podem ocorrer reações graves associadas à perfusão (administração gota a gota) durante ou após a administração da perfusão. Informe o seu médico ou procure auxílio médico imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas de uma reação associada a perfusão:
 - náuseas (sensação de enjoo),
 - vômitos (enjoo),
 - dor de estômago,
 - aumento da saliva (hipersecreção salivar),
 - febre,
 - desconforto no peito,
 - arrepios ou tremores,
 - dor nas costas,
 - tosse ou
 - pressão arterial alta (hipertensão).
- **Náuseas e vômitos.** Informe o seu médico se tem sensação de enjoo antes de a perfusão começar. As náuseas e vômitos são muito frequentes durante o tratamento e podem, por vezes, ser graves. O seu médico pode administrar-lhe outro medicamento antes de cada perfusão para ajudar a aliviar as náuseas e vômitos.

Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes sinais ou sintomas, ou se estes se agravarem. O seu médico pode:

- dar-lhe outros medicamentos para reduzir os seus sintomas ou prevenir complicações,
- reduzir a velocidade da perfusão, ou
- interromper o tratamento, por um período de tempo ou completamente.

Crianças e adolescentes

Não existe utilização relevante de Vyloy em crianças e adolescentes, porque não foi estudado neste grupo etário para o tratamento do cancro do estômago (gástrico) ou da junção gastroesofágica.

Outros medicamentos e Vyloy

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez

Vyloy não deve ser utilizado se estiver grávida, exceto se o seu médico o recomendar especificamente. Não se sabe se este medicamento é prejudicial para o feto.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Amamentação

A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Vyloy. Não se sabe se este medicamento passa para o leite materno.

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou se planeia amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Vyloy afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Vyloy contém polissorbato 80

Este medicamento contém 1,05 mg e 3,15 mg de polissorbato 80 em cada dose de 100 mg e 300 mg de Vyloy, respetivamente. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alergias conhecidas.

A perfusão de Vyloy contém sódio

Este medicamento não contém sódio. No entanto, é utilizada uma solução salina na diluição deste medicamento antes da perfusão. Fale com o seu médico se estiver a fazer uma dieta com pouco sal.

3. Como Vyloy é administrado

Vyloy ser-lhe-á administrado num hospital ou numa clínica, sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento do cancro. Este medicamento é administrado por perfusão intravenosa (administração gota a gota) numa veia, ao longo de, pelo menos, 2 horas.

Qual a quantidade de Vyloy que irá receber

O seu médico decidirá a quantidade deste medicamento que irá receber. Normalmente, receberá este medicamento a cada 2 ou 3 semanas, consoante os outros medicamentos anticancerígenos escolhidos pelo seu médico. O seu médico tomará uma decisão sobre o número de tratamentos de que necessita.

Se falhar uma dose de Vyloy

É muito importante que não falhe uma dose deste medicamento. Se faltar a uma consulta, contacte o seu médico para remarcar a consulta o mais rapidamente possível.

Se parar o tratamento com Vyloy

Não interrompa o tratamento com este medicamento a não ser que tenha discutido este assunto com o seu médico. Parar o tratamento pode parar o efeito do medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns possíveis efeitos indesejáveis podem ser graves:

- **Reações de hipersensibilidade (alérgicas) (incluindo hipersensibilidade e reação anafilática) – frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas). Informe o seu médico ou procure auxílio médico imediatamente se tiver algum destes sintomas de uma reação alérgica grave: comichão, inchaço de áreas cor-de-rosa ou vermelhas da pele (urticária), tosse que não desaparece, problemas respiratórios como pieira ou aperto da garganta/alteração da voz.
- **Reação associada a perfusão – frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas). Informe o seu médico ou procure auxílio médico imediatamente se tiver algum destes sintomas de uma reação associada a perfusão: náuseas, vômitos, dor de estômago, aumento da saliva (hipersecreção salivar), febre, desconforto no peito, arrepios ou tremores, dor nas costas, tosse ou pressão arterial alta (hipertensão).
- **Náuseas e vômitos – muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas). Informe o seu médico se estes sintomas não desaparecerem ou se se agravarem.

Outros efeitos indesejáveis possíveis:

Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, fale com o seu médico.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- apetite diminuído
- número baixo de glóbulos brancos
- níveis baixos de albumina no sangue (hipoalbuminemia)
- inchaço da parte inferior das pernas ou das mãos (edema periférico)

- peso diminuído
- febre (pirexia)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- indigestão (dispepsia)
- aumento da saliva (hipersecreção salivar)
- pressão arterial aumentada (hipertensão)
- arrepios

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vyloy

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável por conservar este medicamento e eliminar corretamente qualquer produto não utilizado. A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não conservar qualquer porção não utilizada dos frascos para injetáveis monodose para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vyloy

- A substância ativa é zolbetuximab.
- Um frasco para injetáveis de 100 mg de pó para concentrado para solução para perfusão contém 100 mg de zolbetuximab.
- Um frasco para injetáveis de 300 mg de pó para concentrado para solução para perfusão contém 300 mg de zolbetuximab.
- Após a reconstituição, cada ml de solução contém 20 mg de zolbetuximab.
- Os outros ingredientes são arginina, ácido fosfórico (E 338), sacarose e polissorbato 80 (E 433) (ver secção 2 "Vyloy contém polissorbato 80").

Qual o aspeto de Vyloy e conteúdo da embalagem

O pó para concentrado para solução para perfusão de Vyloy é um pó liofilizado branco a esbranquiçado.

O Vyloy é fornecido numa embalagem que contém 1 ou 3 frascos de vidro para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62

2333 BE Leiden
Países Baixos

Fabricante

Astellas Ireland Co. Limited
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +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 Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Sverige

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

Latvija

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/YYYY

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções para preparação e administração**Reconstituição no frasco para injetáveis monodose**

- Siga os procedimentos relativos ao correto manuseamento e eliminação de medicamentos anticancerígenos.
- Utilize uma técnica assética apropriada para a reconstituição e preparação de soluções.
- Calcule a dose recomendada com base na área de superfície corporal do doente para determinar o número de frascos para injetáveis necessários.
- Proceda à reconstituição de cada frasco para injetáveis do seguinte modo. Se possível, direcione o jato de água estéril para preparações injetáveis ao longo das paredes do frasco para injetáveis e não diretamente para o pó liofilizado:
 - a. Frasco para injetáveis de 100 mg: adicione lentamente 5 ml de água estéril para preparações injetáveis, resultando em 20 mg/ml de zolbetuximab.
 - b. Frasco para injetáveis de 300 mg: adicione lentamente 15 ml de água estéril para preparações injetáveis, resultando em 20 mg/ml de zolbetuximab.
- Rode lentamente cada frasco para injetáveis até que o conteúdo esteja completamente dissolvido. Deixe o(s) frasco(s) reconstituído(s) para injetáveis assentar. Examine a solução visualmente até as bolhas desaparecerem. Não agite o frasco para injetáveis.

- Examine a solução visualmente para verificar a presença de partículas e descoloração. A solução reconstituída deve ser transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela e isenta de partículas visíveis. Elimine qualquer frasco para injetáveis com partículas visíveis ou descoloração.
- Com base na quantidade de dose calculada, a solução reconstituída do(s) frasco(s) para injetáveis deve ser imediatamente adicionada ao saco de perfusão. Este produto não contém conservantes.

Diluição no saco de perfusão

- Recolha a quantidade de dose calculada de solução reconstituída do(s) frasco(s) para injetáveis e transfira para um saco de perfusão.
- Dilua com uma solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%). O tamanho do saco de perfusão deve ter capacidade para adicionar diluente suficiente para atingir uma concentração final de 2 mg/ml de zolbetuximab.

A solução de dosagem diluída de zolbetuximab é compatível com sacos de perfusão intravenosa constituídos por polietileno (PE), polipropileno (PP), cloreto de polivinil (PVC) com plastificante [di-(2-etil-hexilo)ftalato (DEHP) ou trioctil trimelato (TOTM)], copolímero de etileno-propileno, copolímero de etileno-acetato de vinil (EVA), copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno e PP, ou vidro (frasco para administração), e tubos de perfusão compostos por PE, poliuretano (PU), PVC com um dos plastificantes [DEHP, TOTM ou tereftalato de di(2-etil-hexilo)], polibutadieno (PB), ou PP modificado com elastómero com membranas de filtração em linha (tamanho de poro 0,2 µm) compostas por polietersulfona (PES) ou polissulfona.

- Homogenize a solução diluída por inversão suave. Não agite o saco.
- Examine o de perfusão visualmente para verificar a presença de partículas antes da utilização. A solução diluída deve estar isenta de partículas visíveis. Não utilize o saco de perfusão se observar partículas.
- Elimine qualquer porção não utilizada restante nos frascos para injetáveis monodose.

Administração

- Não coadministre outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- Administre imediatamente a perfusão durante um mínimo de 2 horas através de uma linha intravenosa. Não administre como bólus ou injeção intravenosa direta.

Não foram observadas incompatibilidades com dispositivos de transferência de sistema fechado constituídos por PP, PE, aço inoxidável, silicone (borracha/óleo/resina), poliisopreno, PVC ou com plastificante [TOTM], copolímero de acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), copolímero de metacrilato de metilo-ABS, elastómero termoplástico, politetrafluoroetileno, policarbonato, PES, copolímero acrílico, tereftalato de polibutileno, PB ou copolímero EVA.

Não foram observadas incompatibilidades com a porta central composta por borracha de silicone, liga de titânio ou PVC com plastificante [TOTM].

- Recomenda-se a utilização de filtros em linha (tamanho de poro de 0,2 µm com os materiais acima indicados) durante a administração.

Eliminação

Vyloy destina-se apenas para utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.