

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyloy 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Vyloy 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Vyloy 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține zolbetuximab 100 mg.

Vyloy 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține zolbetuximab 300 mg.

După reconstituire, fiecare ml de soluție conține zolbetuximab 20 mg.

Zolbetuximab este produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de concentrat conține polisorbit 80 0,21 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vyloy, în asociere cu chimioterapia care conține fluoropirimidină și platină, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune esogastrică (JEG) local avansat nerezecabil sau metastatic HER2 negativ ale căror tumori sunt Claudin (CLDN) 18.2 pozitive (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie prescris, inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea terapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile resurse pentru abordarea terapeutică a reacțiilor de hipersensibilitate și/sau a reacțiilor anafilactice.

Selectarea pacienților

Pacienții eligibili trebuie să aibă status tumoral CLDN 18.2 pozitiv definit ca $\geq 75\%$ din celulele tumorale să demonstreze colorație imunohistochimică CLDN 18.2 membranoasă moderată până la

puternică, evaluat printr-un dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro (IVD) cu marcaj CE, având utilizarea corespunzătoare. Dacă nu este disponibil un IVD cu marcaj CE, trebuie utilizat un test alternativ validat.

Doze

Înainte de administrare

În cazul în care un pacient prezintă greață și/sau vărsături înainte de administrarea zolbetuximab, simptomele trebuie să se remită până la un Grad ≤ 1 înainte de administrarea primei perfuzii.

Înainte de fiecare perfuzie cu zolbetuximab, pacienților trebuie să li se administreze ca premedicație o combinație de antiemetice (de exemplu, blocați ai receptorilor de NK-1 și blocați ai receptorilor de 5-HT₃, precum și alte medicamente, conform indicațiilor).

Administrarea ca premedicație a unei combinații de antiemetice este importantă pentru abordarea terapeutică a senzației de greață și a vărsăturilor, pentru a preveni oprirea timpurie a tratamentului cu zolbetuximab (vezi pct. 4.4). Administrarea, ca premedicație, de corticosteroizi sistemici conform ghidurilor locale de tratament poate fi, de asemenea, luată în considerare, în special înainte de prima perfuzie cu zolbetuximab.

Doza recomandată

Doza recomandată trebuie calculată conform suprafeței corporale (SC) pentru doza de încărcare și dozele de întreținere de zolbetuximab conform Tabelului 1.

Tabelul 1. Doza de zolbetuximab recomandată pe baza SC

Doza de încărcare unică	Doze de întreținere	Durata tratamentului
În Ciclul 1, Ziua 1 ^a 800 mg/m ² intravenos	Începând la 3 săptămâni de la doza de încărcare unică, 600 mg/m ² intravenos la fiecare 3 săptămâni sau Începând la 2 săptămâni de la doza de încărcare unică, 400 mg/m ² intravenos la fiecare 2 săptămâni	Până la progresia bolii sau un nivel inacceptabil de toxicitate.
Se administrează zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină (vezi pct. 5.1). ^b	Se administrează zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină (vezi pct. 5.1). ^b	

- Durata ciclului de zolbetuximab se determină pe baza regimului principal de chimioterapie (vezi pct. 5.1).
- Consultați informațiile de prescriere pentru chimioterapie care conține fluoropirimidină sau platină cu privire la informațiile de dozare pentru chimioterapie.

Modificările dozei

Nu se recomandă reducerea dozei pentru zolbetuximab. Reacțiile adverse la zolbetuximab sunt abordate terapeutic prin reducerea vitezei de perfuzare, întreruperea și/sau oprirea tratamentului, conform Tabelului 2.

Tabelul 2. Modificările dozei pentru zolbetuximab

Reacția adversă	Gravitatea ^a	Modificarea dozei
Reacții de hipersensibilitate	Reacție anafilactică, anafilaxie suspectată, Gradul 3 sau 4	Se oprește imediat perfuzia și se întrerupe permanent tratamentul.
	Gradul 2	Se întrerupe perfuzia până la atingerea unui Grad ≤ 1 , apoi se reia la o viteză de perfuzare redusă ^b pentru perfuzia rămasă. Pentru următoarea perfuzie, se administrează antihistaminice ca și premedicație și se administrează conform vitezelor de perfuzare din Tabelul 3.
Reacție asociată cu perfuzia	Gradul 3 sau 4	Se oprește imediat perfuzia și se întrerupe permanent tratamentul.
	Gradul 2	Se întrerupe perfuzia până la atingerea unui Grad ≤ 1 , apoi se reia la o viteză de perfuzare redusă ^b pentru perfuzia rămasă. Pentru următoarea perfuzie, se administrează antihistaminice ca și premedicație și se administrează conform vitezelor de perfuzare din Tabelul 3.
Greață	Gradul 2 sau 3	Se întrerupe perfuzia până la atingerea unui Grad ≤ 1 , apoi se reia la o viteză de perfuzare redusă ^b pentru perfuzia rămasă. Pentru următoarea perfuzie, se administrează conform vitezelor de perfuzare din Tabelul 3.
Vărsături	Gradul 4	Se întrerupe permanent tratamentul.
	Gradul 2 sau 3	Se întrerupe perfuzia până la atingerea unui Grad ≤ 1 , apoi se reia la o viteză de perfuzare redusă ^b pentru perfuzia rămasă. Pentru următoarea perfuzie, se administrează conform vitezelor de perfuzare din Tabelul 3.

- Gradele de toxicitate au fost stabilite pe baza National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versiunea 4.03 (NCI-CTCAE v4.03), unde Gradul 1 este ușor, Gradul 2 este moderat, Gradul 3 este sever, Gradul 4 pune viața în pericol.
- Reducerea vitezei de perfuzare trebuie să fie determinată conform judecății clinice a medicului, pe baza tolerabilității pacientului, gravității toxicității și vitezei de perfuzare tolerate anterior (vezi pct. 4.4 pentru recomandări privind monitorizarea pacienților).

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Ajustările dozei nu sunt recomandate la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 5.2). Datele provenite din utilizarea zolbetuximab la pacienți cu vârsta de 75 de ani sau mai mare sunt limitate.

Insuficiență renală

Ajustările dozei nu sunt recomandate la pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr] ≥ 60 până la < 90 ml/min) sau moderată (ClCr ≥ 30 până la < 60 ml/min). Nu a fost stabilită

nicio doză recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă ($\text{ClCr} \geq 15$ până la < 30 ml/min) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Ajustările dozei nu sunt recomandate la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală [BT] $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferaza [AST] $>$ LSVN sau BT > 1 până la $1,5 \times$ LSVN și orice valoare a AST). Nu a fost stabilită nicio doză recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (BT $> 1,5$ până la $3 \times$ LSVN și orice valoare a AST) sau severă (BT > 3 până la $10 \times$ LSVN și orice valoare a AST) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Zolbetuximab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul adenocarcinomului gastric sau de joncțiune esogastrică.

Mod de administrare

Zolbetuximab se utilizează prin administrare intravenoasă. Doza recomandată se administrează prin perfuzie intravenoasă pe parcursul a minimum 2 ore. Acest medicament nu trebuie să fie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau de tip bolus.

În cazul în care zolbetuximab și chimioterapia care conține fluoropirimidină și platină sunt administrate în aceeași zi, zolbetuximab trebuie să fie administrat primul.

Pentru a ajuta la reducerea la minimum a posibilelor reacții adverse, se recomandă ca fiecare perfuzie să înceapă la o viteză scăzută timp de 30 – 60 minute și viteza să crească treptat, conform nivelului tolerat, pe durata perfuziei (vezi Tabelul 3).

Dacă durata perfuzării depășește timpul recomandat de păstrare la temperatura camerei (≤ 25 °C timp de 8 ore de la finalizarea preparării soluției perfuzabile), punga de perfuzie trebuie aruncată și trebuie preparată o pungă nouă pentru a continua perfuzia (vezi pct. 6.3 pentru duratele de păstrare recomandate).

Tabelul 3. Viteze de perfuzare recomandate pentru fiecare perfuzie cu zolbetuximab

Doza de zolbetuximab		Viteza de perfuzare	
		Primele 30 – 60 minute	Timp de perfuzare rămas ^b
Doza unică de încărcare (Ciclul 1, Ziua 1) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /oră	150–300 mg/m ² /oră
Doze de întreținere	600 mg/m ² la fiecare 3 săptămâni	75 mg/m ² /oră	150–300 mg/m ² /oră
	Sau 400 mg/m ² la fiecare 2 săptămâni	sau 50 mg/m ² /oră	sau 100–200 mg/m ² /oră

- Durata ciclului de zolbetuximab se determină pe baza regimului principal de chimioterapie (vezi pct. 5.1).
- În absența reacțiilor adverse după 30–60 de minute, viteza de perfuzare poate fi crescută în funcție de toleranță.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice și hipersensibilitate la medicament, care au apărut la pacienții tratați cu zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină în timpul studiilor (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați în timpul perfuzării cu zolbetuximab și după aceasta (timp de cel puțin 2 ore sau mai mult, dacă este indicat din punct de vedere clinic) pentru a se depista eventualele reacții de hipersensibilitate cu semne și simptome care sugerează prezența anafilaxiei (urticarie, tuse repetată, wheezing și senzație de constricție la nivelul gâtului/modificarea vocii).

Reacțiile de hipersensibilitate trebuie abordate terapeutic în conformitate cu modificările dozei recomandate în Tabelul 2.

Reacții asociate cu perfuzia

Reacțiile asociate cu perfuzia (RAP) au apărut în timpul studiilor clinice cu zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor asociate cu perfuzia, care includ greață, vărsături, durere abdominală, hipersecreție salivară, febră, disconfort la nivelul toracelui, frisoane, durere de spate, tuse și hipertensiune arterială. Aceste semne și simptome sunt, de regulă, reversibile după întreruperea perfuziei.

Reacțiile asociate cu perfuzia trebuie abordate terapeutic în conformitate cu modificările dozei recomandate în Tabelul 2.

Greață și vărsături

Pe parcursul studiilor clinice, greața și vărsăturile au fost cel mai frecvent observate reacții adverse la nivel gastrointestinal ca urmare a administrării de zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină (vezi pct. 4.8).

Pentru a preveni greața și vărsăturile, se recomandă administrarea unui tratament cu o combinație de antiemetice înainte de fiecare perfuzie cu zolbetuximab (vezi pct. 4.2).

În timpul administrării fiecărei perfuzii și după aceasta, pacienții trebuie monitorizați și abordați terapeutic utilizând măsurile standard de îngrijire, care includ administrarea de antiemetice sau refacerea necesarului de lichide, conform indicațiilor clinice.

Greața și vărsăturile trebuie abordate terapeutic în conformitate cu modificările dozei recomandate în Tabelul 2.

Măsuri de reducere a riscurilor înainte de inițierea tratamentului cu zolbetuximab

Înainte de tratamentul cu zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină, medicii prescriptori trebuie să evalueze pacientul respectiv pentru a determina dacă terapia combinată reprezintă opțiunea de tratament preferată. Este important să fie abordate terapeutic proactiv greața și vărsăturile pentru a se reduce riscul potențial de expunere redusă la zolbetuximab și/sau la chimioterapie.

Pentru a preveni greața și vărsăturile, se recomandă administrarea unui tratament cu o combinație de antiemetice înainte de fiecare perfuzie cu zolbetuximab. Pe parcursul perfuziei, este important ca pacienții să fie atenți monitorizați și toxicitățile gastro-intestinale să fie abordate terapeutic prin întreruperea perfuziei și/sau reducerea vitezei de perfuzare, pentru a reduce la minimum riscul de apariție a reacțiilor adverse severe sau de oprire timpurie a tratamentului. În timpul administrării fiecărei perfuzii și după aceasta, pacienții trebuie monitorizați și abordați terapeutic utilizând măsurile standard de îngrijire, care includ administrarea de antiemetice sau refacerea necesarului de lichide, conform indicațiilor clinice.

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții au fost excluși din studiile clinice dacă au avut sindrom complet sau parțial de orificiu piloric, rezultat pozitiv la testul pentru prezența virusului imunodeficienței umane (HIV) sau infecție activă cunoscută cu hepatită B sau C, afecțiuni cardiovasculare semnificative (de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă Clasa III sau IV conform clasificării New York Heart Association, antecedente de aritmii ventriculare semnificative, interval QTc > 450 ms pentru bărbați; > 470 ms pentru femei) sau istoric de metastaze la nivelul sistemului nervos central.

Informații referitoare la excipienți

Acest medicament conține polisorbitat 80 1,05 mg și, respectiv, 3,15 mg per fiecare flacon de 100 mg și, respectiv, 300 mg. Polisorbitații pot provoca reacții alergice.

Acest medicament nu conține sodiu, însă clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă este utilizată pentru diluarea zolbetuximab înainte de administrare, iar acest lucru trebuie luat în considerare în contextul consumului zilnic de sodiu al pacientului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii formale de farmacocinetică cu zolbetuximab privind interacțiunile medicamentoase. Deoarece zolbetuximab este eliminat din circulație prin catabolizare, nu este de așteptat să apară interacțiuni medicamentoase metabolice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Ca măsură de precauție, femeilor aflate la vârstă fertilă trebuie să li se recomande utilizarea de măsuri contraceptive eficiente pentru a preveni sarcina în timpul tratamentului.

Sarcina

Nu sunt date provenite din utilizarea zolbetuximab la femeile gravide. În cadrul unui studiu la animale asupra funcției de reproducere și dezvoltării, nu au fost observate reacții adverse la administrarea intravenoasă de zolbetuximab la femelele gestante de șoarece (vezi pct. 5.3). Zolbetuximab nu trebuie administrat unei femei gravide decât în cazul în care beneficiile depășesc riscurile potențiale.

Alăptarea

Nu există date referitoare la prezența zolbetuximab în laptele uman, efectele asupra sugarului sau efectele asupra lactației. Deoarece se cunoaște că anticorpii pot fi excretați în laptele uman și din cauza posibilității de apariție a unor reacții adverse grave la copilul alăptat la sân, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu zolbetuximab.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de evaluare a efectului zolbetuximab asupra fertilității. În consecință, efectul zolbetuximab asupra fertilității la bărbați și femei nu este cunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zolbetuximab nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la zolbetuximab au fost greață (77,2%), vărsături (66,9%), apetit alimentar scăzut (42%), neutropenie (30,7%), reducere a numărului de neutrofile (28,4%), scădere în greutate (21,9%), pirexie (17,4%), hipoalbuminemie (17,1%), edem periferic (13,9%), hipertensiune arterială (9%), dispepsie (7,8%), frisoane (5,2%), hipersecreție salivară (3,8%), reacții asociate cu perfuzia (3,2%) și hipersensibilitate la medicament (1,6%).

Reacțiile adverse grave au apărut la 45% dintre pacienții tratați cu zolbetuximab. Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost vărsături (6,8%), greață (4,9%) și apetit alimentar scăzut (1,9%).

Douăzeci la sută dintre pacienți au oprit definitiv tratamentul cu zolbetuximab din cauza reacțiilor adverse; cele mai frecvente reacții adverse care au dus la oprirea definitivă au fost vărsături (3,8%) și greață (3,3%).

Reacțiile adverse care au dus la întreruperea dozei de zolbetuximab au apărut la 60,9% dintre pacienți; cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea dozei au fost vărsături (26,6%), greață (25,5%), neutropenie (9,8%), reducere a numărului de neutrofile (5,9%), hipertensiune arterială (3,2%), frisoane (2,2%), reacții asociate cu perfuzia (1,6%), apetit alimentar scăzut (1,6%) și dispepsie (1,1%).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe două studii de fază 2 și două studii de fază 3 la 631 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de zolbetuximab 800 mg/m² ca doză de încărcare, urmată de doze de întreținere de 600 mg/m² la fiecare 3 săptămâni, în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină. Pacienții au fost expuși la zolbetuximab pentru o durată mediană de 174 zile (interval: 1 până la 1 791 zile).

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate în această secțiune în funcție de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4. Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categorie de frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie	Foarte frecvente
	Reducere a numărului de neutrofile	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate la medicament	Frecvente
	Reacție anafilactică	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoalbuminemie	Foarte frecvente
	Apetit alimentar scăzut	

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categorie de frecvență
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	Foarte frecvente
	Greață	
	Dispepsie	Frecvente
	Hipersecreție salivară	
	Gastrită	Mai puțin frecvente
	Gastroenteropatie cu pierdere de proteine	Necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvente
	Edem periferic	
	Frisoane	Frecvente
Investigații diagnostice	Scădere în greutate	Foarte frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție asociată cu perfuzia	Frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de hipersensibilitate

În analiza integrată privind siguranța, reacția anafilactică de toate gradele și hipersensibilitatea la medicament au apărut la zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină cu o frecvență de 0,5% și, respectiv, 1,6%.

Reacția anafilactică severă (Gradul 3) și hipersensibilitatea la medicament au apărut la zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină cu o frecvență de 0,5% și 0,2%.

Reacția anafilactică a dus la oprirea definitivă a administrării de zolbetuximab la 0,3% dintre pacienți. Întreruperea dozei de zolbetuximab a avut loc din cauza hipersensibilității la medicament la 0,3% dintre pacienți. Viteza de perfuzare a fost redusă pentru zolbetuximab sau chimioterapia care conține fluoropirimidină și platină la 0,2% dintre pacienți din cauza hipersensibilității la medicament.

Reacție asociată cu perfuzia

În analiza integrată privind siguranța, reacția asociată cu perfuzia (RAP) a apărut la zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină cu o frecvență de 3,2%.

RAP severă (Gradul 3) a apărut 0,5% dintre pacienții tratați cu zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină.

O RAP a dus la oprirea definitivă a administrării de zolbetuximab la 0,5% dintre pacienți și la întreruperea dozei la 1,6% dintre pacienți. Viteza de perfuzare a fost redusă pentru zolbetuximab sau chimioterapia care conține fluoropirimidină și platină la 0,3% dintre pacienți din cauza unei RAP.

Greață și vărsături

În analiza integrată privind siguranța, greața și vărsăturile au apărut la zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină cu o frecvență de 77,2% și, respectiv, 66,9%. Greața și vărsăturile s-au manifestat mai des în timpul primului ciclu de tratament, dar apariția lor s-a redus în ciclurile de tratament ulterioare. Tipul median până la declanșarea stării de greață și a vărsăturilor a fost de 1 zi la zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină. Durata mediană a greții și vărsăturilor a fost de 3 zile și, respectiv 1 zi la zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină.

Greața și vărsăturile severe (Gradul 3) au apărut la zolbetuximab în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină cu o frecvență de 11,6% și 13,6%.

Greața a dus la oprirea definitivă a administrării de zolbetuximab la 3,3% dintre pacienți și la întreruperea dozei la 25,5% dintre pacienți. Vărsăturile au dus la oprirea definitivă a administrării de zolbetuximab la 3,8% dintre pacienți și la întreruperea dozei la 26,6% dintre pacienți. Viteza de perfuzare a fost redusă pentru zolbetuximab sau chimioterapia care conține fluoropirimidină și platină la 9,7% dintre pacienți din cauza stării de greață și la 7,8% dintre pacienți din cauza vărsăturilor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru a se depista eventualele reacții adverse și trebuie administrat, după caz, tratamentul de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, alți anticorpi monoclonali și conjugați anticorpi-medicament, codul ATC: L01FX31

Mecanism de acțiune

Zolbetuximab este un anticorp monoclonal himeric (IgG1 șoarece/om) direcționat împotriva moleculei de joncțiune strânsă CLDN18.2. Datele non-clinice sugerează că zolbetuximab se leagă selectiv de liniile celulare transfectate cu CLDN18.2 sau de cele care exprimă endogen CLDN18.2. Zolbetuximab epuizează celulele CLDN18.2-pozitive prin citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC) și citotoxicitatea dependentă de complement (CDC). Medicamentele citotoxice au demonstrat o creștere a expresiei CLDN18.2 în celulele canceroase la om și îmbunătățirea activităților ADCC și CDC induse de zolbetuximab.

Efecte farmacodinamice

Pe baza analizelor expunere-răspuns privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu adenocarcinom gastric sau JEG avansat local nerezecabil sau metastatic HER2 negativ ale căror tumori sunt CLDN 18.2 pozitive, nu există diferențe semnificative clinic anticipate în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța între dozele de zolbetuximab de 800/400 mg/m² administrate la fiecare 2 săptămâni și cele de 800/600 mg/m² administrate la fiecare 3 săptămâni.

Imunogenitate

Pe baza unei analize combinate a datelor provenite din două studii de fază 3, incidența generală a imunogenității a fost de 9,5% (46 din totalul de 485 pacienți tratați cu zolbetuximab 800/600 mg/m² administrat la fiecare 3 săptămâni în asociere cu mFOLFOX6/CAPOX care au fost testați pozitiv pentru anticorpi anti-medicament [anti-drug antibodies, ADA]). Incidența anticorpilor neutralizanți a fost 3,3% (16 din totalul de 485 pacienți). Datorită incidenței scăzute a ADA, efectul acestor anticorpi asupra farmacocineticii, siguranței și/sau eficacității zolbetuximab este incert.

Eficacitate și siguranță clinică

Adenocarcinom gastric sau JEG

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

Siguranța și eficacitatea zolbetuximab în asociere cu chimioterapia au fost evaluate în două studii randomizate de fază 3, în regim dublu orb, multicentrice, în care au fost înscrși 1 072 pacienți cu adenocarcinom gastric sau JEG avansat local sau metastatic ale căror tumori au fost CLDN18.2 pozitive, HER2 negative. Pozitivitatea CLDN18.2 (definită ca exprimarea unei colorații CLDN18 membranare puternice la $\geq 75\%$ din celulele tumorale) a fost determinată prin imunohistochimia probelor de țesut tumoral gastric sau JEG de la toți pacienții, folosind testul VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx efectuat într-un laborator central.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie zolbetuximab în asociere cu chimioterapie (n = 283 în studiul SPOTLIGHT, n = 254 în studiul GLOW), fie placebo în asociere cu chimioterapie (n = 282 în studiul SPOTLIGHT, n = 253 în studiul GLOW). Zolbetuximab a fost administrat intravenos la o doză de încărcare de 800 mg/m² (Ziua 1 a Ciclului 1), urmată de doze de întreținere de 600 mg/m² la fiecare 3 săptămâni, în asociere fie cu mFOLFOX6 (oxaliplatină, acid folinic și fluorouracil), fie cu CAPOX (oxaliplatină și capecitabină).

Pacienților din studiul SPOTLIGHT li s-au administrat între 1 și 12 tratamente cu mFOLFOX6 [oxaliplatină 85 mg/m², acid folinic (leucovorin sau echivalentul local) 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² administrate ca bolus și fluorouracil 2 400 mg/m² administrat sub formă de perfuzie continuă] administrat în Zilele 1, 15 și 29 ale unui ciclu de 42 de zile. După 12 tratamente, pacienților le-a fost permis să continue tratamentul cu zolbetuximab, 5-fluorouracil și acid folinic (leucovorin sau echivalentul local) la discreția investigatorului, până la progresia bolii sau un nivel inacceptabil de toxicitate.

Pacienților din studiul GLOW li s-au administrat între 1 și 8 tratamente cu CAPOX administrat în Ziua 1 (oxaliplatină 130 mg/m²) și în Zilele 1 până la 14 (capecitabină 1 000 mg/m²) ale unui ciclu de 21 de zile. După 8 tratamente cu oxiplatină, pacienților le-a fost permis să continue tratamentul cu zolbetuximab și capecitabină la discreția investigatorului, până la progresia bolii sau un nivel inacceptabil de toxicitate.

Caracteristicile la momentul de referință au fost, în general, similare între studii, cu excepția proporției dintre pacienții asiatici și non-asiatici din fiecare studiu.

În studiul SPOTLIGHT, vârsta mediană a fost de 61 de ani (interval: între 20 și 86); 62% au fost bărbați; 53% au fost caucazieni, 38% au fost asiatici; 31% au fost din Asia și 69% nu au fost din Asia. Pacienții au avut un indice de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (43%) sau 1 (57%). Pacienții au avut o suprafață corporală medie de 1,7 m² (interval: 1,1 până la 2,5). Timpul median de la diagnosticare a fost de 56 de zile (interval: 2 până la 5 366); 36% dintre tipurile de tumori au fost difuze, 24% au fost intestinale; 76% dintre pacienți au avut adenocarcinom gastric; 24% au avut adenocarcinom JEG; 16% au avut boală avansată la nivel local și 84% au avut boală metastatică.

În studiul GLOW, vârsta mediană a fost de 60 ani (interval: între 21 și 83); 62% au fost bărbați; 37% au fost caucazieni, 63% au fost asiatici; 62% au fost din Asia și 38% nu au fost din Asia. Pacienții au avut un indice de performanță ECOG de 0 (43%) sau 1 (57%). Pacienții au avut o suprafață corporală medie de 1,7 m² (interval: 1,1 până la 2,3). Timpul median de la diagnosticare a fost de 44 de zile (interval: 2 până la 6 010); 37% dintre tipurile de tumori au fost difuze, 15% au fost intestinale; 84% dintre pacienți au avut adenocarcinom gastric; 16% au avut adenocarcinom JEG; 12% au avut boală avansată la nivel local și 88% au avut boală metastatică.

Criteriul primar de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluat conform RECIST v1.1 de către o comisie independentă de evaluare (CIE). Criteriul principal secundar de eficacitate a fost supraviețuirea globală (SG). Alte rezultate secundare de eficacitate au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DOR), evaluate conform RECIST v1.1 de către CIE.

În analiza primară, (SFP finală și SG intermediară), studiul SPOTLIGHT a demonstrat un beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește SFP (conform evaluării CIE) și SG la pacienții cărora li s-a administrat zolbetuximab în asociere cu mFOLFOX6 comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratamentul cu placebo în asociere cu mFOLFOX6. Riscul relativ (RR) aferent SFP a fost de 0,751 (Î 95%: 0,598; 0,942; valoarea p unidirecțională = 0,0066), iar RR aferent SG a fost de 0,750 (Î 95%: 0,601; 0,936; valoarea p unidirecțională = 0,0053).

Analiza SFP actualizată și analiza SG finală pentru studiul SPOTLIGHT sunt prezentate în Tabelul 5, iar Figurile 1 – 2 prezintă curbele Kaplan-Meier.

În analiza primară (SFP finală și SG intermediară), studiul GLOW a demonstrat un beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește SFP (conform evaluării CIE) și SG la pacienții cărora li s-a administrat zolbetuximab în asociere cu CAPOX comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratamentul cu placebo în asociere cu CAPOX. RR aferent SFP a fost de 0,687 (Î 95%: 0,544; 0,866; valoarea p unidirecțională = 0,0007), iar RR aferent SG a fost de 0,771 (Î 95%: 0,615; 0,965, valoarea p unidirecțională = 0,0118).

Analiza SFP actualizată și analiza SG finală pentru studiul GLOW sunt prezentate în Tabelul 5, iar Figurile 3 - 4 prezintă curbele Kaplan-Meier.

Tabelul 5. Rezultatele de eficacitate în studiile SPOTLIGHT și GLOW

Criteriul final	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Zolbetuximab cu mFOLFOX6 n = 283	Placebo cu mFOLFOX6 n = 282	Zolbetuximab cu CAPOX n = 254	Placebo cu CAPOX n = 253
Supraviețuirea fără progresie				
Număr (%) de pacienți cu evenimente	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Mediana în luni (Î 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)
Risc relativ (Î 95%) ^{d,e}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Supraviețuirea globală				
Număr (%) de pacienți cu evenimente	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Mediana în luni (Î 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)
Risc relativ (Î 95%) ^{d,e}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Rata de răspuns obiectiv (RRO), Durata răspunsului (DOR)				
RRO (%) (Î 95%) ^f	48,1 (42,1; 54,1)	47,5 (41,6; 53,5)	42,5 (36,4; 48,9)	39,1 (33,1; 45,4)
DOR mediană în luni (Î 95%) ^f	9,0 (7,5; 10,4)	8,1 (6,5; 11,4)	6,3 (5,4; 8,3)	6,1 (4,4; 6,3)

- a. Data limită de colectare a datelor în studiul SPOTLIGHT: 8 septembrie 2023, timpul de urmărire median pentru brațul cu zolbetuximab în asociere cu mFOLFOX6 a fost de 18,0 luni.
- b. Data limită de colectare a datelor în studiul GLOW: 12 ianuarie 2024, timp de urmărire median pentru brațul zolbetuximab în asociere cu CAPOX de 20,6 luni.
- c. Pe baza estimării Kaplan-Meier.
- d. Factorii de stratificare au fost regiunea, numărul de locații cu metastaze, gastrectomie anterioară prin tehnologie cu răspuns interactiv și ID-ul studiului (SPOTLIGHT/GLOW).
- e. Pe baza modelului Cox al riscurilor proporționale cu tratamentul regiunea, numărul de organe cu metastaze, gastrectomie anterioară ca variabile explicative și ID-ul studiului (SPOTLIGHT/GLOW).
- f. Bazat pe evaluarea CIE și răspunsurile neconfirmate.

O analiză combinată de eficacitate a studiilor SPOTLIGHT și GLOW a SG finale și SFP actualizate a avut ca rezultat o SFP mediană (conform evaluării CIE) de 9,2 luni (Î 95%: 8,4; 10,4) pentru zolbetuximab în asociere cu mFOLFOX6/CAPOX față de 8,2 luni (Î 95%: 7,6; 8,4) pentru placebo cu mFOLFOX6/CAPOX [RR 0,712, Î 95%: 0,610; 0,831] și o SG mediană pentru zolbetuximab în asociere cu mFOLFOX6/CAPOX de 16,4 luni (Î 95%: 15,0, 17,9) față de 13,7 luni (Î 95%: 12,3; 15,3) pentru placebo cu mFOLFOX6/CAPOX [RR 0,774, Î 95%: 0,672; 0,892].

Figura 1. Diagrama Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresia bolii, SPOTLIGHT

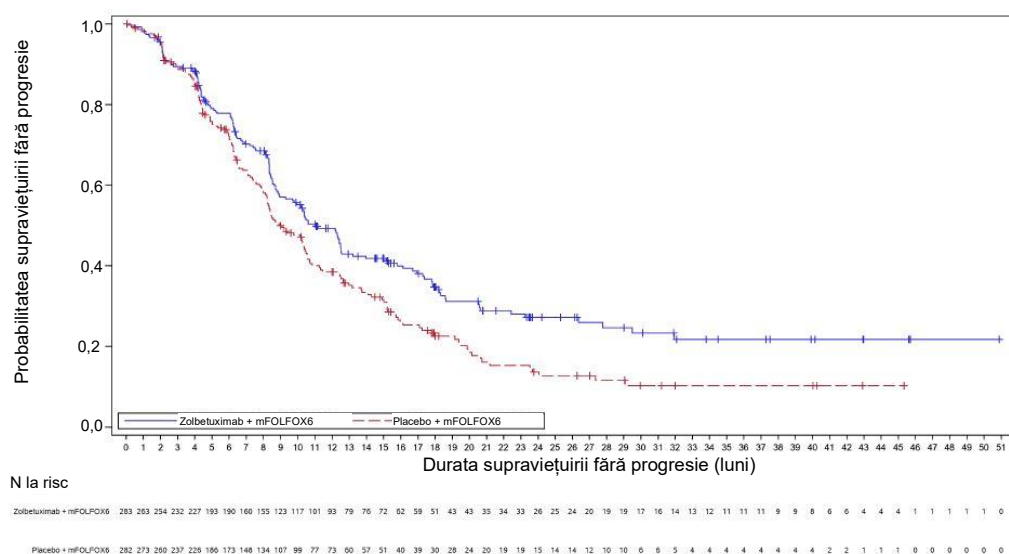


Figura 3. Diagrama Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresia bolii, GLOW

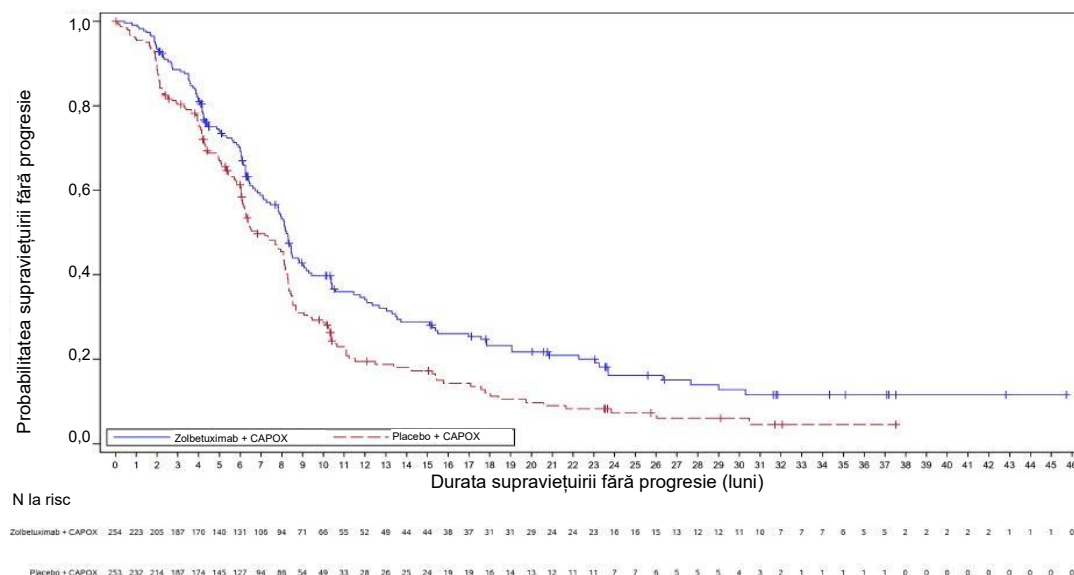
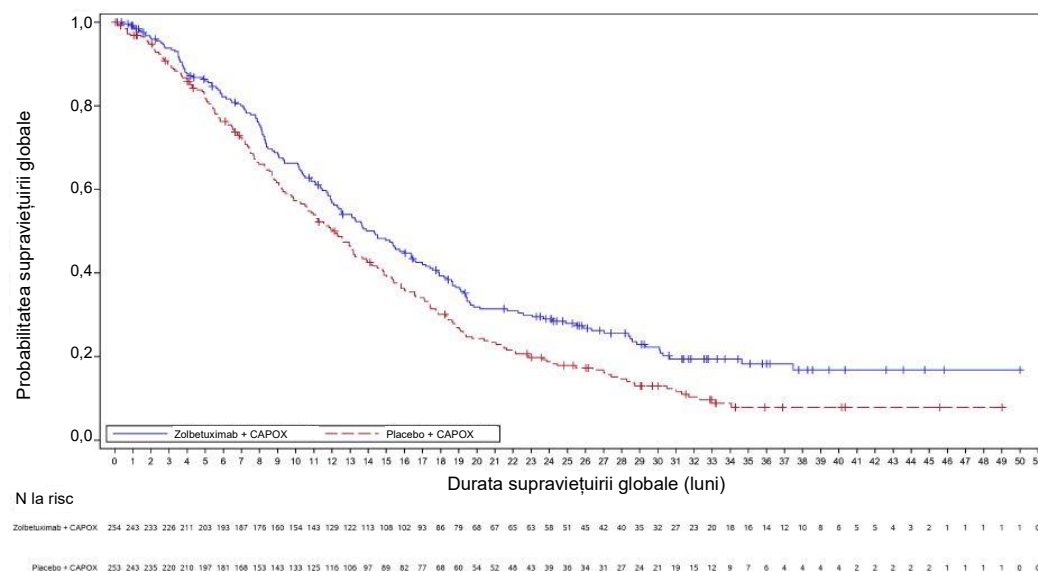


Figura 4. Diagrama Kaplan Meier a supraviețuirii globale, GLOW



Analizele exploratorii de eficacitate pe subgrupuri pentru studiile SPOTLIGHT și GLOW au demonstrat o diferență în ceea ce privește SFP și SG pentru pacienții caucazieni comparativ cu cei asiatici.

Pentru studiul SPOTLIGHT, la pacienții caucazieni acest lucru a avut ca rezultat o SFP (conform evaluării CIE) cu un RR de 0,872 [Î 95%: 0,653; 1,164] și o SG cu un RR de 0,940 [Î 95%: 0,718; 1,231] pentru zolbetuximab în asociere cu mFOLFOX6 comparativ cu placebo în asociere cu mFOLFOX6. La pacienții asiatici, acest lucru a avut ca rezultat o SFP (conform evaluării CIE) cu un RR de 0,526 [Î 95%: 0,354; 0,781] și o SG cu un RR de 0,636 [Î 95%: 0,450; 0,899] pentru zolbetuximab în asociere cu mFLFOX6 comparativ cu placebo în asociere cu mFOLFOX6. Pentru studiul GLOW, la pacienții caucazieni acest lucru a avut ca rezultat o SFP (conform evaluării CIE) cu un RR de 0,891 [Î 95%: 0,622; 1,276] și o SG cu un RR de 0,805 [Î 95%: 0,579; 1,120] pentru zolbetuximab în asociere cu CAPOX comparativ cu placebo în asociere cu CAPOX. La pacienții asiatici, acest lucru a avut ca rezulta o SFP (conform evaluării CIE) cu un RR de 0,616 [Î 95%: 0,467; 0,813] și o SG cu un RR de 0,710 [Î 95%: 0,549; 0,917] pentru zolbetuximab în asociere cu CAPOX comparativ cu placebo în asociere cu CAPOX.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu zolbetuximab la toate subgrupele de copii și adolescenți în adenocarcinomul gastric sau JEG (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma administrării intravenoase, zolbetuximab a prezentat o farmacocinetică proporțională cu dozele la doze între 33 mg/m² până la 1 000 mg/m². La administrarea a 800/600 mg/m² la fiecare 3 săptămâni, starea de echilibru a fost atinsă până la 24 de săptămâni, cu o (SD) C_{max} și ASC_{tau} medie la 453 (82) μg/ml și, respectiv, 4 125 (1 169) zi•μg/ml, pe baza unei analize farmacocinetice a populației. La administrarea a 800/400 mg/m² la fiecare 2 săptămâni, se anticipează că starea de echilibru va fi atinsă la 22 săptămâni, cu o (SD) C_{max} și ASC_{tau} medie la 359 (68) μg/ml și, respectiv, 2 758 (779) zi•μg/ml, pe baza unei analize farmacocinetice a populației.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție a zolbetuximab la starea de echilibru a fost de 5,5 l.

Metabolizare

Se preconizează că zolbetuximab se catabolizează în peptide mici și aminoacizi.

Eliminare

Clearance-ul (CL) zolbetuximab a avut o evoluție descrescătoare în timp, cu o reducere maximală față de valorile la momentul de referință de 57,6%, ceea ce a avut ca rezultat un clearance la starea de echilibru (CL_{ss}) mediu la nivel de populație de 0,0117 l/oră. Timpul de înjumătățire a zolbetuximab a variat între 7,6 și 15,2 zile pe parcursul tratamentului.

Categorii speciale de pacienți

Vârșnici

Analiza farmacocinetică la nivel de populație indică faptul că vârsta [interval: între 22 și 83 ani; 32,2% (230/714) au fost > 65 ani, 5,0% (36/714) au fost > 75 ani] nu a avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii zolbetuximab.

Rasă și sex

Pe baza analizei farmacocinetice a populației, nu au fost identificate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica zolbetuximab în funcție de sex [62,3% bărbați, 37,7% femei] sau rasă [50,1% caucazieni, 42,2% asiatici, 4,2% nedecarată, 2,7% alta și 0,8% negri].

Insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocinetice a populației folosind date din studiile clinice la pacienți cu adenocarcinom gastric sau JEG, nu au fost identificate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica zolbetuximab la pacienții cu insuficiență renală ușoară (ClCr ≥ 60 până la < 90 ml/min; n = 298) până la moderată (ClCr ≥ 30 până la < 60 ml/min; n = 109), pe baza ClCr estimată prin formula Cockcroft-Gault. Zolbetuximab a fost evaluat doar la un număr limitat de pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr ≥ 15 până la < 30 ml/min; n = 1). Efectul insuficienței renale severe asupra farmacocineticii zolbetuximab este necunoscut.

Insuficiență hepatică

Pe baza analizei farmacocinetice a populației folosind date din studiile clinice la pacienți cu adenocarcinom gastric sau JEG, nu au fost identificate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica zolbetuximab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, măsurată în funcție de BT și AST ($BT \leq LSVN$ și $AST > LSVN$ sau $BT > 1$ până la $1,5 \times LSVN$ și orice AST; $n = 108$). Zolbetuximab a fost evaluat doar la un număr limitat de pacienți cu insuficiență moderată ($BT > 1,5$ până la $3 \times LSVN$ și orice AST; $n = 4$) și nu a fost evaluat la pacienți cu insuficiență hepatică severă ($BT > 3$ până la $10 \times LSVN$ și orice AST). Efectul insuficienței hepatice moderate sau severe asupra farmacocineticii zolbetuximab este necunoscut.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a se evalua carcinogenitatea sau mutagenicitatea.

Nu au fost observate toxicitate sau alte reacții adverse legate de zolbetuximab asupra sistemului cardiovascular, sistemului respirator sau sistemului nervos central la șoareci cărora li s-a administrat zolbetuximab timp de 13 săptămâni la expuneri sistemice de până la 7,0 ori mai mari decât expunerea la doza recomandată la om, de 600 mg/m^2 (pe baza ASC), sau la maimuțe cynomolgus cărora li s-a administrat zolbetuximab timp de 4 săptămâni la expuneri sistemice de până la 6,1 ori mai mari decât expunerea la doza recomandată la om, de 600 mg/m^2 (pe baza ASC).

În cadrul unui studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării embrionare/fetale, în care zolbetuximab a fost administrat la femele gestante de șoarece în perioada de organogeneză la expuneri sistemice de până la aproximativ 6,2 ori mai mari decât expunerea la doza recomandată la om, de 600 mg/kg (pe baza ASC), zolbetuximab a traversat bariera placentară. Concentrația de zolbetuximab rezultată din serul fetal în Ziua 18 de gestație a fost mai mare decât cea din serul matern în Ziua 16 de gestație. Zolbetuximab nu a avut ca rezultat nicio anomalie fetală externă sau viscerală (malformații sau variații).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Arginină
Acid fosforic (E 338)
Sucroză
Polisorbat 80 (E 433)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani.

Soluție reconstituită în flacon

Flacoanele reconstituite pot fi păstrate la temperatura camerei ($\leq 25^\circ\text{C}$) timp de până la 6 ore. A nu se congela și a nu se expune la lumină solară directă. Eliminați flacoanele neutilizate cu soluție reconstituită care depășesc timpul de păstrare recomandat.

Soluție diluată în pungă de perfuzie

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată din pungă trebuie administrată imediat. În cazul în care administrarea nu se face imediat, punga de perfuzie preparată trebuie păstrată:

- la frigider (2 °C – 8 °C) timp de cel mult 24 ore, incluzând timpul de perfuzare, de la încheierea preparării pungii de perfuzie. A nu se congela.
- la temperatura camerei (≤ 25 °C) timp de cel mult 8 ore, incluzând timpul de perfuzare, de la momentul scoaterii pungii de perfuzie din frigider.

A nu se expune la lumină solară directă. Eliminați pungile de perfuzie preparate neutilizate care depășesc timpul de păstrare recomandat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Vyloy 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă flacon

Flacon de 20 ml din sticlă tip I, cu gât de tip european, cu dop gri din cauciuc bromobutlic cu folie din etilen tetrafluoroetilenă și sigiliu din aluminiu cu capac fără filet de culoare verde.

Vyloy 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă flacon

Flacon de 50 ml din sticlă tip I, cu gât de tip european, cu dop gri din cauciuc bromobutlic cu folie din etilen tetrafluoroetilenă și sigiliu din aluminiu cu capac fără filet de culoare violet.

Mărimi de ambalaj 100 mg: o cutie care conține 1 sau 3 flacoane.

Mărimi de ambalaj 300 mg: o cutie care conține 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de preparare și administrare

Reconstituirea în flacon cu doză unică

- Se urmează procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor oncologice.
- Se utilizează o tehnică aseptică adecvată pentru reconstituirea și prepararea soluțiilor.
- Se calculează doza recomandată pe baza suprafeței corporale a pacientului, pentru a determina numărul de flacoane necesare.
- Se reconstituie fiecare flacon după cum urmează. Dacă este posibil, se direcționează jetul de apă sterilă pentru preparate injectabile (ASPI) de-a lungul pereților flaconului și nu direct peste pulberea liofilizată:
 - a. flacon 100 mg: Se adaugă încet 5 ml de ASPI, rezultând zolbetuximab 20 mg/ml.
 - b. flacon 300 mg: Se adaugă încet 15 ml de ASPI, rezultând zolbetuximab 20 mg/ml.
- Se rotește ușor fiecare flacon, până la dizolvarea completă a conținutului. Se lasă flacoanele reconstituite în repaus. Se inspectează vizual soluția până la dispariția bulelor de aer. A nu se agita flaconul.
- Se inspectează vizual soluția pentru a depista eventualele particule sau decolorarea. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie și fără particule vizibile. Aruncați orice flacon care prezintă particule vizibile sau decolorare.

- În funcție de doză în cantitatea calculată, soluția reconstituită din flacon (flacoane) trebuie adăugată imediat în punga de perfuzie. Acest produs nu conține conservant. Dacă nu este utilizat imediat, se consultă pct. 6.3 pentru informații privind păstrarea flacoanelor reconstituite.

Diluarea în punga de perfuzie

- Se extrage doza calculată de soluție reconstituită din flacon (flacoane) și se transferă într-o pungă de perfuzie.
- Se diluează cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dimensiunea pungii pentru perfuzie trebuie să permită adăugarea de solvent suficient pentru a obține o concentrație finală de zolbetuximab de 2 mg/ml.

Soluția gata de administrare diluată de zolbetuximab este compatibilă cu pungile pentru perfuzie intravenoasă din polietilenă (PE), polipropilenă (PP), clorură de polivinil (PVC) cu orice plastifiant [ftalat de di-(2-etilhexil) (DEHP) sau trioctil trimelitat (TOTM)], copolimer etilenă-propilenă, copolimer etilen-vinil-acetat (EVA), copolimer PP și stiren-etilenă-butilenă-stiren sau sticlă (flacon pentru administrare) și tubulatură de perfuzare alcătuită din PE, poliuretan (PU), PVC cu orice plastifiant [DEHP, TOTM sau tereftalat de di-(2-etilhexil)], polibutadienă (PB) sau PP modificat cu elastomer cu membrane filtrante (mărime pori 0,2 μm) în linie fabricate din polietersulfonă (PES) sau polisulfonă.

- Se amestecă soluția diluată răsturnând ușor. A nu se agita punga.
- Se inspectează vizual punga de perfuzie pentru a depista orice eventuale particule înainte de utilizare. Soluția diluată nu trebuie să conțină particule vizibile. A nu se utiliza punga pentru perfuzie dacă se observă particule.
- A se elimina orice cantitate neutilizată rămasă în flacoanele cu doză unică.

Administrare

- Nu se administrează concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
- Se administrează perfuzia imediat, pe parcursul a minimum 2 ore, prin intermediul unei linii intravenoase. A nu se administra ca injecție intravenoasă sau prin injecție în bolus.

Nu au fost observate incompatibilități cu dispozitive de transfer cu sistem închis fabricate din PP, PE, oțel inoxidabil, silicon (cauciuc/ulei/rășini), poliizopren, PVC sau cu plastifiant [TOTM], copolimer acrilonitril-butadien-stiren (ABS), copolimer metacrilat de metil-ABS, elastomer termoplastic, politetrafluoroetilenă, policarbonat, PES, copolimer acrilic, tereftalat de polibutilenă, PB sau copolimer EVA.

Nu au fost observate incompatibilități cu porturi centrale din cauciuc siliconic, aliaj de titan sau PVC cu plastifiant [TOTM].

- În timpul administrării se recomandă utilizarea filtrelor în linie (mărime pori de 0,2 μm din materialele enumerate mai sus).
- În cazul în care administrarea nu se face imediat, vezi pct. 6.3 pentru informații privind păstrarea pungii pentru perfuzie preparate.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Țările de Jos

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

EU/1/24/1856/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 septembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vyloy 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
zolbetuximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon cu pulbere conține zolbetuximab 100 mg.
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține zolbetuximab 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține arginină, acid fosforic (E 338), sucroză și polisorbat 80 (E 433).

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

3 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

A nu se agita.

Destinat unei singure administrări.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vyloy 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
zolbetuximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține zolbetuximab 100 mg.
După reconstituire, fiecare ml conține zolbetuximab 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține arginină, E 338, sucroză și E 433.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A nu se agita.
Destinat unei singure administrări.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vyloy 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
zolbetuximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon cu pulbere conține zolbetuximab 300 mg.
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține zolbetuximab 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține arginină, acid fosforic (E 338), sucroză și polisorbat 80 (E 433).

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A nu se agita.
Destinat unei singure administrări.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1856/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vyloy 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
zolbetuximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține zolbetuximab 300 mg.
După reconstituire, fiecare ml conține zolbetuximab 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține arginină, E 338, sucroză și E 433.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A nu se agita.
Destinat unei singure administrări.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1856/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Vyloy 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Vyloy 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă zolbetuximab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vyloy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Vyloy
3. Cum se administrează Vyloy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vyloy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vyloy și pentru ce se utilizează

Vyloy conține substanța activă zolbetuximab, care este un anticorp monoclonal care poate recunoaște anumite celule canceroase și se poate atașa de acestea. Atașându-se de aceste celule canceroase, medicamentul determină sistemul imunitar să le atace și să le omoare.

Acest medicament este utilizat în tratarea adulților cu cancer la stomac (gastric) sau de joncțiune esogastrică. Joncțiunea esogastrică este locul în care esofagul (interiorul gâtului) se întâlnește cu stomacul.

Acest medicament este administrat pacienților ale căror tumori sunt pozitive pentru proteina *Claudin18.2 (CLDN18.2)* (ceea ce înseamnă că proteina este produsă în celule) și negative pentru proteina „receptorul factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2)” (ceea ce înseamnă că nu sunt produse sau că sunt produse doar cantități foarte mici de proteină). Acesta se administrează pacienților al căror cancer gastric sau de joncțiune esogastrică nu poate fi îndepărtat prin intervenție chirurgicală sau s-a răspândit la alte părți ale corpului.

Acest medicament se administrează împreună cu alte medicamente anti-cancer care conțin fluoropirimidină și/sau platină. Este important să citiți și prospectele medicamentelor respective. Dacă aveți orice întrebări legate de aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Vyloy

Nu trebuie să vi se administreze Vyloy

- dacă sunteți alergic la zolbetuximab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, deoarece acesta poate provoca:

- **Reacții alergice (de hipersensibilitate), inclusiv anafilaxie.** Reacțiile alergice grave pot apărea în timpul sau după ce vi se administrează perfuzia. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau solicitați asistență medicală dacă aveți oricare din simptomele următoare ale unei reacții alergice grave:
 - mâncărime, zone umflate roz sau roșii pe piele (urticarie),
 - tuse care nu trece,
 - probleme de respirație cum ar fi respirația șuierătoare sau
 - senzația de „nod în gât”/modificarea vocii.
- **Reacții asociate cu perfuzia.** Reacțiile grave asociate cu perfuzia (picurarea) pot apărea în timpul sau după ce vi se administrează perfuzia. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau solicitați asistență medicală dacă aveți oricare din simptomele următoare ale unei reacții asociate cu perfuzia:
 - greață (senzație de rău),
 - vărsături (stare de rău),
 - durere abdominală,
 - exces de salivă (hipersalivație),
 - febră,
 - disconfort la nivelul pieptului,
 - frisoane sau tremurături,
 - durere de spate,
 - tuse sau
 - tensiune arterială mare (hipertensiune arterială).
- **Greață și vărsături.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți senzație de rău înainte de începerea perfuziei. Greața și vărsăturile sunt foarte frecvente în timpul tratamentului și, uneori, pot fi severe. Medicul dumneavoastră vă poate da un alt medicament înainte de fiecare perfuzie, pentru a ajuta la ameliorarea stării de greață și a vărsăturilor.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste semne și simptome sau dacă acestea se înrăutățesc. Medicul dumneavoastră poate:

- să vă administreze alte medicamente pentru a vă reduce simptomele sau pentru a preveni complicațiile;
- să încetinească viteza perfuziei sau
- să oprească pentru o vreme sau definitiv tratamentul.

Copii și adolescenți

Vyloy nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă pentru tratamentul cancerului la stomac (gastic) sau de joncțiune esogastrică.

Vyloy împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție.

Sarcina

Vyloy nu trebuie utilizat dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră îl recomandă în mod specific. Nu se știe dacă acest medicament vă va afecta copilul nenăscut. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Alăptarea

Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu Vyloy. Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil că Vyloy vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Vyloy conține polisorbate 80

Acest medicament conține polisorbate 80 1,05 mg și, respectiv, 3,15 mg în fiecare 100 mg și, respectiv, 300 mg de doză de Vyloy. Polisorbati pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă știți că aveți orice fel de alergii.

Vyloy perfuzie conține sodiu

Acest medicament nu conține sodiu, însă o soluție salină este utilizată pentru diluarea acestui produs înainte de perfuzare. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă urmați un regim cu conținut redus de sare.

3. Cum se administrează Vyloy

Vi se va administra Vyloy într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea cancerului. Acest medicament vă va fi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă (prin picurare) în venă, pe parcursul a cel puțin 2 ore.

Cât de mult Vyloy vi se va administra

Medicul dumneavoastră va decide ce cantitate din acest medicament vi se va administra. De regulă, vi se va administra acest medicament la fiecare 2 sau 3 săptămâni, în funcție de celelalte medicamente anti-cancer alese de medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide de câte tratamente aveți nevoie.

Dacă uitați să utilizați Vyloy

Este foarte important să nu uitați să utilizați nicio doză din acest medicament. Dacă uitați de o programare, sunați medicul dumneavoastră pentru a vă reprograma cât mai curând posibil.

Dacă încetați tratamentul cu Vyloy

Nu încetați tratamentul cu acest medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră despre acest lucru. Întreruperea tratamentului poate opri efectul medicamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse posibile pot fi grave:

- **Reacții de hipersensibilitate (alergice) (inclusiv hipersensibilitate și reacție anafilactică) – frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane). Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau solicitați asistență medicală dacă aveți aceste simptome ale unei reacții alergice grave: mâncărime, zone umflate roz sau roșii pe piele (urticarie), tuse care nu trece, probleme de respirație cum este respirația șuierătoare sau senzația de „nod în gât”/modificarea vocii.
- **Reacție asociată cu perfuzia – frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane). Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau solicitați asistență medicală dacă aveți oricare dintre aceste simptome ale unei reacții asociate cu perfuzia: greață, vărsături, durere abdominală, exces de salivă (hipersalivație), febră, disconfort la nivelul pieptului, frisoane sau tremurături, durere de spate, tuse sau tensiune arterială mare (hipertensiune arterială).
- **Greață și vărsături – foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aceste simptome nu trec sau se înrăutățesc.

Alte reacții adverse posibile:

Dacă aceste reacții adverse devin severe, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Foarte frecvente (care pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- apetit alimentar scăzut
- număr scăzut de celule albe în sânge
- valori scăzute de albumină în sânge (hipoalbuminemie)
- umflarea părții de jos a picioarelor sau mâinilor (edem periferic)
- scădere în greutate
- febră (pirexie)

Frecvente (care pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- indigestie (dispepsie)
- exces de salivă (hipersalivație)
- tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială)
- frisoane

Mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 100)

- inflamație a mucoasei care căptușește stomacul (gastrită)

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Pierderea proteinelor din tractul digestiv (gastroenteropatie cu pierdere de proteine)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vyloy

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală este responsabil(ă) de păstrarea acestui medicament și de eliminarea corectă a oricărei cantități nefolosite de produs. Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu depozitați nicio cantitate neutilizată rămasă în flacoanele destinate unei singure administrări în vederea reutilizării. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vyloy

- Substanța activă este zolbetuximab.
- Un flacon de 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține zolbetuximab 100 mg.
- Un flacon de 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține zolbetuximab 300 mg.
- După reconstituire, fiecare ml de soluție conține zolbetuximab 20 mg.
- Celelalte componente sunt arginină, acid fosforic, (E 338), sucroză și polisorbit 80 (E 433) (vezi pct. 2, „Vyloy conține polisorbit 80”).

Cum arată Vyloy și conținutul ambalajului

Vyloy pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este o pulbere liofilizată albă până la aproape albă.

Vyloy este furnizat într-o cutie care conține 1 sau 3 flacoane din sticlă. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Țările de Jos

Fabricantul

Astellas Ireland Co. Limited
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

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

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 22588600

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Acest prospect a fost revizuit în MM/YYYY

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Instrucțiuni de preparare și administrare

Reconstituirea în flacon cu doză unică

- Urmăriți procedurile de manipulare și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor oncologice.
- Utilizați o tehnică aseptică adecvată pentru reconstituirea și prepararea soluțiilor.
- Calculați doza recomandată pe baza suprafeței corporale a pacientului, pentru a determina numărul de flacoane necesare.
- Reconstituiți fiecare flacon după cum urmează. Dacă este posibil, direcționați jetul de apă sterilă pentru preparate injectabile (ASPI) de-a lungul pereților flaconului și nu direct peste pulberea liofilizată:
 - a. flacon 100 mg: Adăugați încet 5 ml de ASPI, rezultând zolbetuximab 20 mg/ml.
 - b. flacon 300 mg: Adăugați încet 15 ml de ASPI, rezultând zolbetuximab 20 mg/ml.
- Rotiți ușor fiecare flacon, până la dizolvarea completă a conținutului. Lăsați flacoanele reconstituite în repaus. Inspectați vizual soluția până la dispariția bulelor de aer. Nu agitați flaconul.
- Inspectați vizual soluția pentru a depista eventualele particule sau decolorarea. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie și fără particule vizibile. Aruncați orice flacon care prezintă particule vizibile sau decolorare.
- În funcție de doză în cantitatea calculată, soluția reconstituită din flacon (flacoane) trebuie adăugată imediat în punga de perfuzie. Acest produs nu conține conservant.

Diluarea în punga de perfuzie

- Extrageți doza calculată de soluție reconstituită din flacon (flacoane) și transferați-o într-o pungă de perfuzie.
- Diluați cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dimensiunea pungii pentru perfuzie trebuie să permită adăugarea de solvent suficient pentru a obține o concentrație finală de zolbetuximab de 2 mg/ml.

Soluția gata de administrare diluată de zolbetuximab este compatibilă cu pungile pentru perfuzie intravenoasă din polietilenă (PE), polipropilenă (PP), clorură de polivinil (PVC) cu orice plastifiant [ftalat de di-(2-etilhexil) (DEHP) sau trioctil trimelitat (TOTM)], copolimer etilenă-propilenă, copolimer etilen-vinil-acetat (EVA), copolimer PP și stiren-etilenă-butilenă-stiren sau sticlă (flacon pentru

administrare) și tubulatură de perfuzare alcătuită din PE, poliuretan (PU), PVC cu orice plastifiant [DEHP, TOTM sau tereftalat de di-(2-etilhexil)], polibutadienă (PB) sau PP modificat cu elastomer cu membrane filtrante (mărime pori 0,2 μm) în linie fabricate din polietersulfonă (PES) sau polisulfonă.

- Amestecați soluția diluată răsturnând ușor. Nu agitați punga.
- Inspectați vizual punga de perfuzie pentru a depista orice eventuale particule înainte de utilizare. Soluția diluată nu trebuie să conțină particule vizibile. Nu utilizați punga pentru perfuzie dacă se observă particule.
- Eliminați orice cantitate neutilizată rămasă în flacoanele cu doză unică.

Administrare

- Nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
- Administrați perfuzia imediat, pe parcursul a minimum 2 ore, prin intermediul unei linii intravenoase. A nu se administra ca injecție intravenoasă sau prin injecție în bolus.

Nu au fost observate incompatibilități cu dispozitive de transfer cu sistem închis fabricate din PP, PE, oțel inoxidabil, silicon (cauciuc/ulei/rășini), poliizopren, PVC sau cu plastifiant [TOTM], copolimer acrilonitril-butadien-stiren (ABS), copolimer metacrilat de metil-ABS, elastomer termoplastic, politetrafluoroetilenă, policarbonat, PES, copolimer acrilic, tereftalat de polibutilenă, PB sau copolimer EVA.

Nu au fost observate incompatibilități cu porturi centrale din cauciuc siliconic, aliaj de titan sau PVC cu plastifiant [TOTM].

- În timpul administrării se recomandă utilizarea filtrelor în linie (mărime pori de 0,2 μm din materialele enumerate mai sus).

Eliminare

Vyloy este indicat pentru o singură administrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.